

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005年10月13日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/095327 A1

(51) 国際特許分類: C07C 233/35, 233/62, 233/78, 235/34, 235/78, 237/06, 237/10, 237/20, 237/34, 311/13, 311/18, 317/32, C07D 207/08, 207/20, 209/18, 211/34, 211/36, 213/81, 215/22, 217/02, 215/48, 233/64, 235/08, 235/30, 239/42, 249/18, 257/04, 277/30, 277/64, 295/18, 317/50, 333/24, 333/60, 401/04, 401/12, 401/14, 403/12, 471/04, 473/00, 473/08, 487/04, A61K 31/165, 31/18, 31/198, 31/381, 31/40, 31/404, 31/41, 31/4164, 31/4184, 31/4192, 31/4355, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/47, 31/4709, 31/495, 31/506, 31/52, A61P 1/00, 1/18, 11/06, 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006834

(22) 国際出願日: 2005年3月31日 (31.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-107368 2004年3月31日 (31.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).

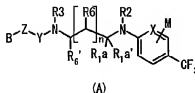
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 徳増 宗孝 (TOKU-MASU, Munetaka) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 杉木 正之 (SUGIKI, Masayuki) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 平嶋 治子 (HIRASHIMA, Haruko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 松本 英希 (MATSUMOTO, Hideki) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 吉村 敏彦 (YOSHIMURA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒

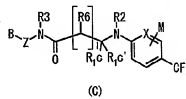
[続案]

(54) Title: ANILINE DERIVATIVES

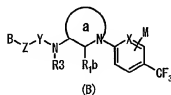
(54) 発明の名称: アニリン誘導体



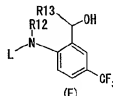
(A)



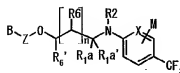
(C)



(B)



(E)



(H)

(57) Abstract: Novel compounds having kinogenase-inhibitory activity and medicinal uses thereof, specifically, compounds represented by the general formulae (A), (B), (C), (E) and (H) or medicinally acceptable salts thereof: (A) (C) (B) (E) (H) wherein each symbol is as defined in the description.

[続案]



2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 野木 康子 (NOGI, Yasuko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 高橋 三雄 (TAKAHASHI, Mitsuo) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 北澤 学 (KITAZAWA, Manabu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 大貫 朋子 (OONUKI, Akiko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 福地 直之 (FUKUCHI, Naoyuki) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 島 洋一郎 (SHIMA, Yoichiro) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: キニノゲナーゼを阻害する作用を有する新規化合物、ならびにその医薬用途を提供する。一般式 (A)、(B)、(C)、(E) または (H) で示される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。 (式中の各記号の定義は明細書中と同義である。)

## 明細書

## アニリン誘導体

## 技術分野

本発明は、新規アニリン誘導体またはその塩、その製造方法と合成中間体、および医薬品としての該アニリン誘導体の使用に関する。さらに本発明は、キナーゼ阻害薬（酵素阻害）および該酵素阻害が有効な各種疾患の予防・治療剤に関する。

## 背景技術

カリクレイン・キニン系は、生体内において種々の生理学的機能を果たしており、カリクレイン・キニン産生系の機能亢進は、喘息、鼻炎、関節炎等の炎症性・アレルギー疾患、疼痛、敗血症や組織傷害等の病態に深く関与していることが考えられている（キニンとアンギオテンシン-生体調整の分子機構：松尾寿之、鹿取信 監修、講談社 東京（1994））。このカリクレイン・キニン系は、酵素カリクレインが基質のキニノーゲンに作用して限定分解することにより、まず、カリジンおよびブラジキニンが産生され、次いで、これらにキナーゼ I が作用することにより  $\text{des-Arg}^{10}$ -カリジン、 $\text{des-Arg}^9$ -ブラジキニンが産生される一連の反応系である。これらカリジン、ブラジキニン、 $\text{des-Arg}^{10}$ -カリジン、 $\text{des-Arg}^9$ -ブラジキニン等のキニン類は、生体内生理活性物質である活性ペプチドであるが、キニン受容体の種類によりこれらに対する感受性が異なることが知られている。このカリクレイン・キニン系反応経路は、酵素カリクレインの種類によって、血漿カリクレイン・キニン系（高分子キニノーゲンに血漿型カリクレインが作用する系）と組織カリクレイン・キニン系（低分子キニノーゲンに組織型カリクレインが作用する系）の2種類が知られている。これらの経路により産生されるキニン類は、多くの組織で恒常的に発現しているキニン B 2 受容体に作用し大部分の生理作用を示し、また、炎症反応や組織の傷害等の刺激により発現誘導が引き起こされるキニン B 1 受容体に作用することで炎症反応の維持やそれに伴う発痛反応の増強への関与が考えられている

(*Biochimica et Biophysica Acta* 1495, 69-77 (2000))。なお、正常マウスの脊髄ではB1受容体が発現していることが知られており、非炎症時での急性疼痛に関与することが知られている (PNAS 97, 8140-8145 (2000))。

- 5 キニン類は、上記カリクレイン等のキニノーゲンナーゼにより限定分解されることにより、キニノーゲンから産生・遊離されるペプチドであり、炎症反応において有用な内在性メディエーターである。例えば、カリジン、ブラジキニン、des-Arg<sup>10</sup>-カリジン、des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニンがあげられる。その主な作用を示すと、1) 痛みの誘発、2) 血管透過性の上昇による渗出液および浮腫の形成、3) 気管支平滑筋や腸管平滑筋の収縮、4) 細動脈における血管拡張作用による血圧の減少、血流の増加等である。
- 10

なお、キニン類には、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>の活性化作用による、プロスタグランジン (PG) 類等、キニン類の幾つかの作用に関与するメディエーターの産生・遊離を促すことが知られている。このPG類は、炎症組織においてみられる濃度で、単独では痛みや血管透過性上昇作用は引き起こさないが、上記のようなキニン類が共存することにより、特に、痛みや透過性亢進作用を増強することが知られている。

15

また、例えば以下の様な病的状態においてキニン類が関与することが示されている。文献例を挙げる。

- 20 1) 消化管疾患に関する状態：例えば、炎症性腸疾患 (*Immunopharmacology* 43, 103-108 (1999)、*Digestive Diseases and Sciences* 44, 845-851 (1999)、*Japanese Journal of Pharmacology* 90, 59-66 (2002))、および、急性の膵臓炎 (*Brithish Journal of Pharmacology* 139, 299-308 (2003)、*Brithish Journal of Pharmacology* 137, 692-700 (2002))
- 25

2) 疼痛に関連した状態: 例えば、疼痛 (Life Sciences 61、  
1253-1259 (1997)、Brain Research 969、1  
10-116 (2003))

3) 気管支収縮に関する状態: 例えば、喘息初期の急性アレルギー反応や喘息の

5 炎症性相に見られる気管支炎およびその結果生じる気管支閉塞 (European Journal of Pharmacology 467、197-20  
3 (2003)、Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286、L734-L740 (2004)、Am Res Respir  
10 Dis 142、1367 (1990)、Am Res Respir  
Dis 143、767 (1991))

4) アレルギー性炎症に関する状態: 例えば、特にアレルギー性の鼻炎 (Am  
Rev Respir Dis 137、613 (1988)、Journal  
of Clinical Investigation 72、1678 (1  
983)、Journal of Immunology 137、1323  
15 (1986)) および結膜炎 (Infection and Immunity  
55、2509 (1987)、Nature 337、385 (1989))

5) 炎症性疾患に関する状態: 例えば、関節炎 (Scand J Rheumatol 31、38-40 (2002)、Pharmacol Ther 94、  
1-34 (2002))

20 6) 浮腫性疾患に関する状態: 例えば、脳浮腫 (Brain Res 950、  
268-278 (2002))

7) 臓器の線維症に関する状態: コラーゲン産生を伴う繊維化の亢進 (Am J  
Physiol Heart Circ Physiol 279、H282  
9-H2837 (2000)、Journal Biological Chemistry  
25 275、12475-12480 (2000))

8) 血管拡張および急激な低血圧に関連した状態: 例えば、敗血症、アナフィラ  
キシー性および循環血流量減少性のショック; カルチノイド症候群およびダンピ

ング症候群 (American Journal of Physiology 260、G213 (1991)、Circ Shock 27、93 (1989))

9) 出血に関する状態: 例えば、出血 (Ann Thorac Surg 68、473-478 (1999))

10) 細胞増殖性疾患に関する状態: 例えば、細胞増殖性疾患 (American Journal of Pathology 159、1797-1805 (2001)、Idrugs 6、581-586 (2003)) および、新脈管形成阻害 (Laboratory Investigation 82、871-880 (2002))

「キニノゲナーゼ」は、基質であるキニノーゲンを限定分解することにより、キニン類を産生するセリンプロテアーゼの一種である。このキニノゲナーゼには幾つかの種類が知られており、大きく、「組織型カリクレイン」と「血漿型カリクレイン」に分類される。:

15 (1) 「組織型カリクレイン」(TK) は、分子量が約30,000のタンパク質で、基質である低分子キニノーゲン(LMWK) に特異的に作用することで、キニンとしてカリジン(KD) を産生・遊離する。組織型カリクレインは血漿中には存在せず、種々の発現組織中に存在することが知られている。例えば、ヒト (Endocrine Reviews 22、184-204 (2001)、20 Biochemical Journal 307、481-486 (1995)) やラット (Journal of Biological Chemistry 271、13684-13690 (1996)) では、脾臓、腎臓、腸、唾液腺および尿中に見出される。

(2) 「血漿型カリクレイン」(PK) は、分子量約100,000のタンパク質で不活性型酵素として血漿中に存在する。血液凝固第XIIa因子により活性化され、基質としてはより親和性の高い高分子キニノーゲンに作用することで、キニンとしてブラジキニンを産生・遊離する。血漿型カリクレインは、C1不活性

化因子および $\alpha_2$ マクログロブリンとして知られる内在性阻害因子により速やかにかつ効率的に阻害される。

キニノーゲンは、酵素キニノーゲナーゼの内在性天然基質であり、2種類に分類される。:(1) 低分子キニノーゲン (LMWK) は、起源種や糖鎖の形成過程に  
5 応じて 50,000 から 70,000 の範囲の分子量を有する。(2) 高分子キニノーゲン (HMWK) は、88,000 から 114,000 の範囲の分子量を有するタンパク質であり、キニンの前駆体としての他にシステインプロテアーゼ阻害因子としての役割を果たす。

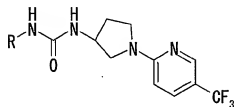
上記で示した2種類のキニノーゲンは、双方のmRNAが同一遺伝子から翻訳  
10 され、H鎖 (Heavy chainまたはN末端)、キニン領域およびL鎖 (Light chainまたはC末端) で構成される。HMWKは、LMWKのL鎖 (分子量4.8K) よりも長いL鎖 (分子量45K) を有しており、両者はこの点で異なっている。

例えば、血漿型カリクレイン (PK) および組織型カリクレイン (TK) によるヒトキニノーゲンの開裂部位における配列の詳細を図1に、キニナーゼIによる開裂部位の詳細を図2に記載した。

図1で示したように、キニンC末端を遊離する際には、PKおよびTKはヒトキニノーゲンの389番目のPheと390番目のArgの同一開裂部位 (I) に作用する。一方、キニンN末端を遊離する際には、PKの場合には379番目のMetと380番目のLysの開裂部位 (II) に作用しブラジキニンが産生され、TKの場合には379番目のMetと380番目のLysの開裂部位 (III) に作用しカリジンが産生される。この様に産生されたブラジキニンやカリジンはキニンB2受容体へ作用することで生理作用を発揮する。さらに、図2で示したように、ブラジキニンやカリジンはキニナーゼIによりC末端のArgを  
25 切り離し、それぞれ、des-Arg<sup>9</sup>-ブラジキニン、des-Arg<sup>10</sup>-カリジンが産生され、これは主にキニンB1受容体に作用することで生理作用を発揮する。

ところで、トリフルオロメチルアニリン様骨格を有する化合物として、例えば、国際公開第2003/022809号パンフレットに、下式で表されるような化合物が開示されている。下式化合物がウレア結合を有するのに対し、式(A)、

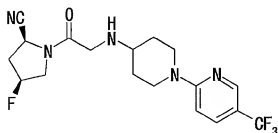
- (B)、(C)あるいは(H)で表される本発明化合物(後述)においては対応部分がアミド結合やエーテル結合等であることが大きく異なる。また、当該特許文献には下式化合物がパニロイド受容体(VR1)拮抗作用を介した鎮痛、炎症効果を有する治療薬として有用である旨を記載しているが、本発明化合物の作用は、キニノゲナーゼ阻害に基づくものであり、VR1拮抗作用とは異なる効果が期待できる。



10

また、国際公開第2003/002553号パンフレットに、下式で表されるようなジペプチジルペプチダーゼI V阻害作用を有する化合物が、アレルギー、炎症、喘息に対する治療薬として開示されているが、式(A)、(B)、(C)あるいは(H)で表される本発明化合物は、アミン部分がアミド結合やエーテル結合等になっている点で構造的に大きく異なる。また、当該特許文献には、キニノゲナーゼ阻害に基づく作用については一切記載されていないし示唆もない。

15

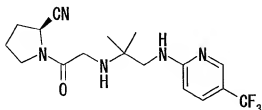


20

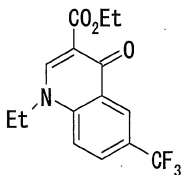
また、国際公開第2002/051836号パンフレットに、下式で表されるようなジペプチジルペプチダーゼI V阻害作用を有する化合物が、炎症腸炎、慢性関節リウマチに対する治療薬として開示されているが、式(A)、(B)、(C)



あるいは(H)で表される本発明化合物は、アミン部分がアミド結合やエーテル結合等になっている点で構造的に大きく異なる。また、当該特許文献には、キニノゲナーゼ阻害に基づく作用については一切記載されていないし示唆もない。

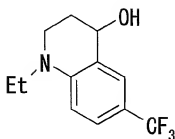


- 5 また、国際公開第97/04779号パンフレットに、下式で表されるようなホスホジエステラーゼⅠⅤ阻害作用を有する化合物が、アレルギー、炎症に対する治療薬として開示されているが、式(E)あるいは(E')で表される本発明化合物は、キノロン部分が還元されている点で構造的に大きく異なる。また、当該特許文献には、キニノゲナーゼ阻害に基づく作用については一切記載されてい
- 10 ないし示唆もない。



また、下記化合物(CAS No. 259196-60-6)は、その構造上、式(E)あるいは(E')で表される本発明化合物と近似しており、試薬として購入できた化合物であるもののその医薬としての用途については報告されてい

15 い。



上記した化合物以外にもアニリン様骨格を有するものが種々報告されている  
 (米国特許出願公開第2003/0055031号明細書、ダウエイ マ (D  
 a  
 w  
 e  
 i  
 M  
 a) ら, 「ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサエテ  
 5  
 イー (Journal of the American Chemical  
 Society)», (米国), 1998年, 第120巻, 第48号, p. 1245  
 9-12467、フク イー クォング (Fuk Yee Kwong) ら,  
 「オーガニック レターズ (Organic Letters)», (米国), 20  
 02年, 第4巻, 第4号, p. 581-584、ヒロキ タカハタ (Hirok  
 10  
 i Takahata) ら, 「ケミカル アンド ファーマシューティカル ブ  
 レチン (Chemical & pharmaceutical bullet  
 in)», (日本), 1981年, 第29巻, 第4号, p. 1063-1068、ケ  
 ビン ダブリュー. アンダーソン (Kevin W. Anderson) ら,  
 「オーガニック レターズ (Organic Letters)», (米国), 20  
 15  
 02年, 第4巻, 第3号, p. 459-461、ドロレス エドモント (Dol  
 ores Edmont) ら, 「バイオオーガニック アンド メディシナル  
 ケミストリー レターズ (Bioorganic & Medicinal C  
 hemistry Letters)», (英国), 2000年, 第10巻, 第16  
 号, p. 1831-1834) が、本発明化合物と構造的に異なる。さらに、い  
 20  
 ずれもその用途は医薬と異なり、また本発明化合物の有するキニノゲナーゼ阻害  
 作用を想起させるものではない。

#### 発明の開示

本発明は、キニノゲナーゼを阻害する作用を有する新規化合物、ならびにその

医薬への使用を提供することを目的とする。具体的には本発明化合物を含むキニノゲナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含有する医薬組成物の提供ならびにキニノゲナーゼの阻害が有用な疾患〔例：消化管疾患（炎症性腸疾患

（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、膵臓疾患等）、炎症性疾患（関節炎、胃

- 5 炎、膵炎、熱傷、挫傷、結膜炎、歯周病、慢性前立腺炎、皮膚異常（乾癬、湿疹、全身性炎症反応症候群（SIRS）等）、臓器（肝臓、腎臓、肺、腸等）の線維症、アレルギー疾患（喘息、鼻腔・結膜炎（枯草熱）、鼻漏、蕁麻疹等）、疼痛（痛覚過敏、片頭痛、腹痛、火傷、創傷、切断、発疹、刺傷、虫さされ等）、平滑筋痙攣（喘息、蠕動運動の過剰な亢進、呼吸困難症候群（RDS）等）、浮腫
- 10 性疾患（火傷、脳の損傷（脳浮腫）、血管神経性浮腫等）、低血圧症（出血、敗血症あるいはアナフィラキシーに起因するショック症状、カルチノイド症候群、ダンピング症候群等）、出血（手術中の過剰な血液損失の防止等）、細胞増殖性疾患（癌（固形腫瘍、固形腫瘍転位、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄種、カボジ肉腫等）等）〕を治療または予防することを目的とする。

- 15 本発明者らは、上記課題を解決するために、アニリン誘導体を合成し、本明細書に記載された評価系（例えば、ヒト活性化組織型カリクレインの酵素阻害活性評価）においてその阻害活性を調べた結果、思いがけず、一連の化合物がキニノゲナーゼに対して強い阻害活性を示すことを見出し、医薬として有用であることを確認して本発明を完成するに至った。

- 20 本発明は、キニノゲナーゼ活性を阻害する新規アニリン誘導体またはその塩、および、医薬品としてのアニリン誘導体の使用を提供する。本発明の主題の一つは、キニノゲナーゼ活性の阻害が有効と考えられる各種疾患（上記した各種適応症）、特に炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膵炎、喘息、疼痛、浮腫性疾患の（予防的治療を含む）治療方法を提供することにある。治療方法の一例としては、
- 25 本明細書に記載される新規アニリン誘導体であるキニノゲナーゼ阻害薬の有効量を、上記した疾患等の状態に苦しんでいるか上記した疾患状態になる危険性のある患者に、局所的または全身的に投与することを想定している。

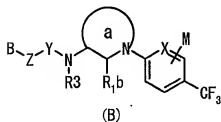
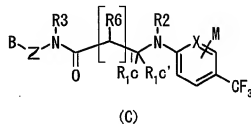
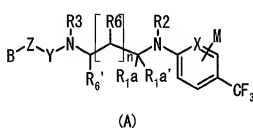
さらに、本発明は上記状態、特に炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膵炎、喘息、疼痛、浮腫性疾患等の病的状態の局所的または全身的治療を目的とした薬剤の調製方法も含まれる。該薬剤は、その成分として医薬学的に許容な希釈剤または担体を、本明細書に記載のキニノゲナーゼ阻害薬と組み合わせて含有する。

- 5 また、本発明はキニノゲナーゼ活性阻害作用を有する化合物の医薬用途を提供するとともに、選択的にキニノゲナーゼを阻害することでキニノーゲンからのキニン放出をブロックし、かつ種々の成長因子のプロセッシングまたはこれらの酵素のその他の全ての作用をブロックする新規な化合物を提供する。

- 10 また、本発明は、組織型カリクレイン阻害剤を有効成分として含有する炎症性腸疾患の治療剤を提供する。

すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 一般式 (A)、(B)、(C) のいずれかで表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



- 15 [式中、

Xは、炭素原子または窒素原子を示し；

Mは水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-CH(ORa)(ORa')$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCONRaRa'$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ 、

$-(CH_2)_mCOCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mPO(ORa)(ORa')$  のいずれかを示し（ここで、 $m$  は 0～2 の整数を示し、 $Ra$ 、 $Ra'$  は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）；

$Z$  は単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')-$ 、 $-CH=$

- 5  $CH-$ 、 $-C(O)-$  のいずれかを示し（ここで、 $Rb$ 、 $Rb'$  は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-QR10$  のいずれかを示し（ここで、 $Q$  は  $-O-$ 、 $-S$
- 10  $(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR11-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR11-$ 、 $-S(O)_pNH-$ 、 $-S(O)_pNR11-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR11C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_p-$ 、 $-R11S(O)_p-$  のいずれかを示し（ここで、 $p$
- 15 は 0～2 の整数を示し、 $R10$  および  $R11$  は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、また  $R10$  および  $R11$  は結合して環を形成してもよい)）；
- 20

$B$  は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式 (D) で表される基のいずれかを示し；



(D)

(式中、環  $b$  はシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、  
 R 4 および R 5 は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アン  
 モニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニ  
 5 ル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキ  
 ル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置  
 換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環  
 アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-Q'$  R 2 0 のいずれかを示  
 し (ここで、 $Q'$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_{p'}$ 、 $-NH-$ 、  
 10  $-NR_{21}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C$   
 $(=O)NR_{21}-$ 、 $-S(O)_{p'}NH-$ 、 $-S(O)_{p'}NR_{21}-$ 、 $-NH$   
 $C(=O)-$ 、 $-NR_{21}C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_{p'}$ 、 $-NR_{21}S$   
 $(O)_{p'}$  のいずれかを示し (ここで  $p'$  は 0 ~ 2 の整数を示し、R 2 0 およ  
 び R 2 1 は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有  
 15 してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有して  
 もよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有しても  
 よいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有  
 してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基、  
 ヒドロキシル基のいずれかを示し、また、R 2 0 および R 2 1 は結合して環を形  
 20 成してもよい))；

R 3 は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基 または置換基を有して  
 もよいアリール基のいずれかを示し、あるいは R 3 は B と結合して、ヒドロキシ  
 基、アルキルアミノ基、アシル基、置換基を有してもよいヘテロ環基および置換  
 基を有してもよいアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよい含窒素

5～6員環（窒素原子以外にさらにヘテロ原子を環中に含んでいてもよい）を形成してもよく；

式（A）において、

Yは、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ を示し；

- 5 R1aおよびR1a'は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し、またR1aとR1a'は、結合して置換基を有してもよい3～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく；

- 10 R2は、水素原子または低級アルキル基を示し（ここで、R1a（またはR1a'）とR2は、結合して置換基を有してもよい5～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく）；

nは、0または1を示し；

R6およびR6'は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し；

- 15 式（B）において、

Yは、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ を示し；

R1bは、水素原子または低級アルキル基を示し；

環aは、置換基を有してもよい含窒素5～6員環（窒素原子以外にさらに環中にヘテロ原子を含んでもよい）を示し；

- 20 式（C）において、

R1cおよびR1c'は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し、R1cとR1c'は、結合して置換基を有してもよい3～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく；

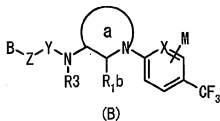
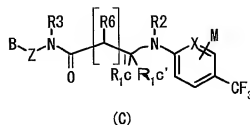
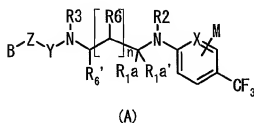
- 25 R2は、水素原子または低級アルキル基を示し（ここで、R1c（またはR1c'）とR2は、結合して置換基を有してもよい5～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく）；

1 は、0 または 1 を示し；

R 6 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す。}

(2) 一般式 (A)、(B)、(C) のいずれかで表される上記 (1) 記載の化合物

5 またはその医薬的に許容され得る塩。



{式中、

X は、炭素原子または窒素原子を示し；

M は水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、  
 10  $-(CH_2)_mORa$ 、 $-CH(ORa)(ORa')$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCONRaRa'$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCOCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mPO(ORa)(ORa')$  のいずれかを示し (ここで、m は 0 ~ 2 の整数を示し、Ra、Ra' は独立して水素原子または低級アルキル基を示す)；

15 Z は単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')$ 、 $-CH=CH-$  のいずれかを示し (ここで、Rb、Rb' は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基



- を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、  
 -QR10のいずれかを示し（ここで、Qは-O-、-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>p</sub>O-、-NH-、-NR11-、-C(=O)-、-C(=O)O-、  
 5 -C(=O)NH-、-C(=O)NR11-、-S(O)<sub>p</sub>NH-、-S(O)<sub>p</sub>NR11-、-NHC(=O)-、-NR11C(=O)-、-NHS(O)<sub>p</sub>-、-R11S(O)<sub>p</sub>-のいずれかを示し（ここで、pは0~2の整数を示し、R10およびR11は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環  
 10 基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、またR10およびR11は結合して環を形成してもよい)）；  
 15 Bは、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式(D)で表される基のいずれかを示し；



(D)

- (式中、環bはシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、R4およびR5は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アン  
 20 モニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、-Q'R20のいずれかを示

し（ここで、 $Q'$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_p-O-$ 、 $-NH-$ 、  
 $-NR_{21}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C$   
 $(=O)NR_{21}-$ 、 $-S(O)_pNH-$ 、 $-S(O)_pNR_{21}-$ 、 $-NH$   
 $C(=O)-$ 、 $-NR_{21}C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_p-$ 、 $-NR_{21}S$   
 5  $(O)_p-$  のいずれかを示し（ここで  $p'$  は  $0 \sim 2$  の整数を示し、 $R_{20}$  およ  
 び  $R_{21}$  は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有  
 してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有して  
 もよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有しても  
 よいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有  
 10 してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、アシル基  
 のいずれかを示し、また、 $R_{20}$  および  $R_{21}$  は結合して環を形成してもよ  
 い)))）；

$R_3$  は、水素原子または低級アルキル基のいずれかを示し；

式 (A) において、

15  $Y$  は、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  を示し；

$R_{1a}$  および  $R_{1a}'$  は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級ア  
 ルキル基を示し、また  $R_{1a}$  と  $R_{1a}'$  は、結合して置換基を有してもよい  $3 \sim$   
 $6$  員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく；

$R_2$  は、水素原子または低級アルキル基を示し（ここで、 $R_{1a}$ （または  $R_{1a}'$ ）  
 20  $a'$ ）と  $R_2$  は、結合して置換基を有してもよい  $5 \sim 6$  員環（環中にヘテロ原子  
 を含んでもよい）を形成してもよく）；

$n$  は、 $0$  または  $1$  を示し；

$R_6$  および  $R_6'$  は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、  
 アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し；

25 式 (B) において、

$Y$  は、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  を示し；

$R_{1b}$  は、水素原子または低級アルキル基を示し；

環 a は、置換基を有してもよい含窒素 5～6 員環（窒素原子以外にさらに環中にヘテロ原子を含んでもよい）を示し；

式 (C) において、

R 1 c および R 1 c' は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、R 1 c と R 1 c' は、結合して置換基を有してもよい 3～6 員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく；

R 2 は、水素原子または低級アルキル基を示し（ここで、R 1 c（または R 1 c'）と R 2 は、結合して置換基を有してもよい 5～6 員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく）；

1 は、0 または 1 を示し；

R 6 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す。}

(3) X が炭素原子である、上記 (2) 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(4) B が一般式 (D) で表される基である、上記 (2) または (3) 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(5) M が水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $CH=CHCO_2Ra$  のいずれかを示す（ここで、m は 0～2 の整数を示し、R a および R a' は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）、上記 (2) ～ (4) のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(6) 一般式 (A) で表される上記 (1) 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(7) B が一般式 (D) で表される基である、上記 (6) 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(8) X が炭素原子で、n は 0 を示し、R 2、R 3、R 6 および R 6' は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す上記 (6) 記載

の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(9) Mが水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基のいずれかを示す上記(6)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(10) Yが—C(O)—を示す上記(6)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(11) Zが単結合または—CH(Rb)—を示す上記(6)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(12) R1aおよびR1a'が独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、またR1aとR1a'は、結合して置換基を有してもよい3～6員環(環中にヘテロ原子を含んでもよい)を形成してもよい上記(6)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

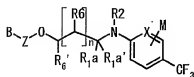
(13) Bが一般式(D)で表される基で、環bがフェニル基、ビリジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す上記(6)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(14) Xが炭素原子で、nは0を示し、R2、R3、R6およびR6'は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す上記(7)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(15) Mが水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基のいずれかを示す上記(14)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(16) Bが一般式(D)で表される基で、環bがフェニル基、ビリジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す上記(15)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(17) 一般式(H)で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



(H)

{式中、

Xは、炭素原子または窒素原子を示し；

Mは水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-CH(ORa)(ORa')$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCONRaRa'$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCOCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mPO(ORa)(ORa')$ のいずれかを示し（ここで、mは0～2の整数を示し、Ra、Ra'は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）；

Zは単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(O)-$ のいずれかを示し（ここで、Rb、Rb'は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-QR10$ のいずれかを示し（ここで、Qは $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR11-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR11-$ 、 $-S(O)_pNH-$ 、 $-S(O)_pNR11-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR11C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_p-$ 、 $-R11S(O)_p-$ のいずれかを示し（ここで、pは0～2の整数を示し、R10およびR11は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、またR10およびR11は結合して環を形成してもよい））；

Bは、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式(D)で表される基のいずれかを示し；



(D)

(式中、環bはシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、

- 5 R4およびR5は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環
- 10 アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-Q'R_{20}$ のいずれかを示し(ここで、 $Q'$ は $-O-$ 、 $-S(O)_{p'}$ 、 $-$ 、 $-S(O)_{p'}$ 、 $O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_{21}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_{21}-$ 、 $-S(O)_{p'}NH-$ 、 $-S(O)_{p'}NR_{21}-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_{21}C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_{p'}$ 、 $-$ 、 $-NR_{21}S$
- 15  $(O)_{p'}$ 、 $-$ のいずれかを示し(ここで $p'$ は0~2の整数を示し、 $R_{20}$ および $R_{21}$ は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有
- 20 してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基、ヒドロキシル基のいずれかを示し、また、 $R_{20}$ および $R_{21}$ は結合して環を形成してもよい))；

$R_{1a}$ および $R_{1a'}$ は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し、また $R_{1a}$ と $R_{1a'}$ は、

結合して置換基を有してもよい3～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく；

R 2は、水素原子または低級アルキル基を示し（ここで、R 1 a（またはR 1 a'）とR 2は、結合して置換基を有してもよい5～6員環（環中にヘテロ原子

5 含んでもよい）を形成してもよく）；

nは、0 または 1 を示し；

R 6およびR 6' は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す。}

（18）Xが炭素原子で、Bが一般式（D）で表される基である、上記（17）

10 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

（19）Mが水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ のいずれかを示す（ここで、mは0～2の整数を示し、RaおよびRa' は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）、上記（17）

15 または（18）に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

（20）Bが一般式（D）で表される基で、環bがフェニル基、ピリジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す上記（19）記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

（21）R 1 a およびR 1 a' が独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、またR 1 a とR 1 a' は、結合して置換基を有してもよい3～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよい上記（20）記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

20

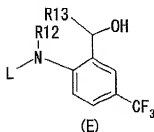
（22）nは0を示し、R 2、R 6およびR 6' は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、Zは $-CH(Rb)-$ または $-CH(Rb)-CH(Rb')$ を示す上記（21）記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

25

（23）Bが一般式（D）で表される基で、環bがフェニル基、ピリジニル基、

インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す上記（２２）記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

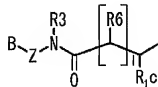
（２４）一般式（Ｅ）で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



- 5 〔式中、 $R_{12}$ は水素原子または低級アルキル基を示し、 $R_{13}$ は水素原子を示す（ここで $R_{12}$ と $R_{13}$ は隣り合う窒素原子および炭素原子と一緒に、ハロゲン基、低級アルキル基およびアルコキシカルボニル基から選ばれる１または２の置換基で置換されていてもよいピペリジン環を形成してもよい）；

$L$ は、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、

- 10 置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、一般式（Ｆ）で表される基、一般式（Ｇ）で表される基のいずれかを示す。



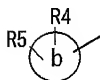
- 15 〔式中、

$Z$ は単結合、 $-\text{CH}(\text{Rb})-$ 、 $-\text{CH}(\text{Rb})-\text{CH}(\text{Rb}')-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ のいずれかを示し（ここで、 $\text{Rb}$ 、 $\text{Rb}'$ は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、

- 20 置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基



- を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、  
 $-QR10$  のいずれかを示し（ここで、 $Q$ は $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR11-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、  
 5  $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR11-$ 、 $-S(O)_pNH-$ 、 $-S(O)_pNR11-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR11C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_p-$ 、 $-R11S(O)_p-$ のいずれかを示し（ここで、 $p$ は0~2の整数を示し、 $R10$ および $R11$ は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、また $R10$ および $R11$ は結合して環を形成してもよい)))；  
 10  $B$ は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式(D)で表される基のいずれかを示し；



(D)

- (式中、環 $b$ はシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、 $R4$ および $R5$ は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-Q'R20$ のいずれかを示

し (ここで、Q'は-O-, -S(O)<sub>p'</sub>-, -S(O)<sub>p'</sub>O-, -NH-, -NR<sub>21</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR<sub>21</sub>-, -S(O)<sub>p'</sub>NH-, -S(O)<sub>p'</sub>NR<sub>21</sub>-, -NHC(=O)-, -NR<sub>21</sub>C(=O)-, -NHS(O)<sub>p'</sub>-, -NR<sub>21</sub>S(O)<sub>p'</sub>-のいずれかを示し (ここで p'は0~2の整数を示し、R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアララルキル基、アシル基のいずれかを示し、また、R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>は結合して環を形成してもよい));

R<sub>3</sub>は、水素原子または低級アルキル基のいずれかを示し;

式(F)において、

Yは、-C(O)-または-SO<sub>2</sub>-を示し;

15 R<sub>1a</sub>は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し;

nは、0または1を示し;

R<sub>6</sub>およびR<sub>6'</sub>は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し;

式(G)において、

20 R<sub>1c</sub>は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し;

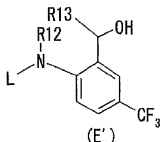
lは、0または1を示し;

R<sub>6</sub>は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す;

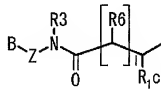
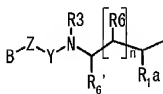
但し、R<sub>12</sub>とR<sub>13</sub>が一緒になって無置換のピペリジン環を形成し、Lがエチル基である場合を除く。)

(25) Bが一般式(D)で表される基である、上記(24)記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(26) 一般式 (E') で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬。



- {式中、R12は水素原子または低級アルキル基を示し、R13は水素原子を示す (ここでR12とR13は隣り合う窒素原子および炭素原子と一緒に、ハロゲン基、低級アルキル基およびアルコキシカルボニル基から選ばれる1または2の置換基で置換されていてもよいピペリジン環を形成してもよい) ; Lは、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、一般式 (F) で表される基、一般式 (G) で表される基のいずれかを示す。



- (式中、  
Zは単結合、-CH(Rb)-、-CH(Rb)-CH(Rb')-、-CH=CH-のいずれかを示し (ここで、Rb、Rb'は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基

- を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアララルキル基、  
 $-QR1O$  のいずれかを示し（ここで、 $Q$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR11-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、  
 5  $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR11-$ 、 $-S(O)_pNH-$ 、 $-S(O)_pNR11-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR11C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_p-$ 、 $-R11S(O)_p-$  のいずれかを示し（ここで、 $p$  は 0~2 の整数を示し、 $R1O$  および  $R11$  は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアララルキル基、アシル基のいずれかを示し、また  $R1O$  および  $R11$  は結合して環を形成してもよい))）；  
 10  $B$  は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式 (D) で表される基のいずれかを示し；



(D)

- (式中、環  $b$  はシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、  
 $R4$  および  $R5$  は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アン  
 20 モニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアララルキル基、 $-Q'R2O$  のいずれかを示

し（ここで、 $Q'$ は $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_p \cdot O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_2-$ 、 $-S(O)_p \cdot NH-$ 、 $-S(O)_p \cdot NR_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_2C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_p-$ 、 $-NR_2S(O)_p-$ のいずれかを示し（ここで $p$ は0～2の整数を示し、 $R_2$ および $R_2$ は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、アシル基のいずれかを示し、また、 $R_2$ および $R_2$ は結合して環を形成してもよい））；

$R_3$ は、水素原子または低級アルキル基のいずれかを示し；

式（F）において、

$Y$ は、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ を示し；

$R_1$ は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し；

$n$ は、0または1を示し；

$R_6$ および $R_6'$ は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し；

式（G）において、

$R_1$ は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し；

$l$ は、0または1を示し；

$R_6$ は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す。）

（27） $B$ が一般式（D）で表される基である、上記（26）記載の医薬。

（28）上記（1）～（25）のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬。

（29）キノノゲナーゼ阻害剤である上記（26）～（28）のいずれか1つに

記載の医薬。

(30) キニノゲナーゼが組織型カリクレインである上記(29)記載の医薬。

(31) キニノゲナーゼ阻害が有用な疾患の予防剤または治療剤である上記(29)または(30)記載の医薬。

- 5 (32) 消化管疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患、疼痛、浮腫性疾患および細胞増殖性疾患からなる群より選択される少なくとも1種の疾患の予防剤または治療剤である上記(26)、(28)、(31)のいずれか1つに記載の医薬。

(33) 炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膵炎、喘息、疼痛および浮腫性疾患からなる群より選択される少なくとも1種の疾患の予防剤または治療剤である上記

- 10 (26)、(28)、(31)のいずれか1つに記載の医薬。

(34) 有効成分としての上記(1)に記載される一般式(A)、(B)、(C)、上記(17)に記載される一般式(H)、上記(24)に記載される一般式(E)、上記(26)に記載される一般式(E')のいずれかで表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩と医薬的に許容し得る担体とを含有する医薬組成物。

- 15 (35) キニノゲナーゼ阻害が有用な疾患の予防用または治療用である上記(34)記載の医薬組成物。

(36) 消化管疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患、疼痛、浮腫性疾患および細胞増殖性疾患からなる群より選択される少なくとも1種の疾患の予防用または治療用である上記(34)または(35)記載の医薬組成物。

- 20 (37) 炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膵炎、喘息、疼痛および浮腫性疾患からなる群より選択される少なくとも1種の疾患の予防用または治療用である上記(34)または(35)記載の医薬組成物。

(38) 組織型カリクレイン阻害剤を有効成分として含有する炎症性腸疾患の治療剤。

- 25 (39) 組織型カリクレイン阻害剤が上記(30)記載の医薬である、上記(38)記載の炎症性腸疾患の治療剤。

本発明はキニノゲナーゼを阻害する作用を有する化合物またはその医薬的に許

容され得る塩を提供する。当該化合物は、キニノゲナーゼの阻害がその予防や治療に有用な疾患、具体的には、消化管疾患（炎症性腸疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、膵臓疾患等）、炎症性疾患（関節炎、胃炎、膵炎、熱傷、挫傷、結膜炎、歯周病、慢性前立腺炎、皮膚異常（乾癬、湿疹、全身性炎症反応症候群

- 5 （SIRS等）、臓器（肝臓、腎臓、肺、腸等）の線維症、アレルギー疾患（喘息、鼻腔・結膜炎（枯草熱）、鼻漏、蕁麻疹等）、疼痛（痛覚過敏、片頭痛、腹痛、火傷、創傷、切断、発疹、刺傷、虫さされ等）、平滑筋痙攣（喘息、蠕動運動の過剰な亢進、呼吸困難症候群（RDS）等）、浮腫性疾患（火傷、脳の損傷（脳浮腫）、血管神経性浮腫等）、低血圧症（出血、敗血症あるいはアナフィラ
- 10 キシーに起因するショック症状、カルチノイド症候群、ダンピング症候群等）、出血（手術中の過剰な血液損失の防止等）、細胞増殖性疾患（癌（固形腫瘍、固形腫瘍転位、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄種、カポジ肉腫等））の治療剤または予防剤として有用である。

- 中でも、消化管疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患、疼痛、浮腫性疾患、細胞
- 15 増殖性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膵炎、喘息、疼痛、浮腫性疾患の治療剤または予防剤として有用である。

なお、上記において炎症性腸疾患としてはクローン病、潰瘍性大腸炎が含まれる。

## 20 図面の簡単な説明

図1 血漿型カリクレイン（PK）および組織型カリクレイン（TK）によるヒトキニノーゲンの開裂部位の配列の詳細を示す図である。

図2 キニナーゼIによるカリジンおよびブラジキニンの開裂部位の配列の詳細を示す図である。

## 25 発明を実施するための最良の形態

本明細書において「置換基を有してもよい」とは、「置換または無置換である」ことを意味する。特に断りのない限り置換基の位置および数は任意であって、

特に限定されるものではない。2個以上の置換基で置換されている場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。置換基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン基、シクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基、アルコキシ基、ハロゲンアルコキシ基、ヘテロ環オキシ基、

- 5   アリールオキシ基、アラールキルオキシ基、アルキルチオ基、ヘテロ環チオ基、アリールチオ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、アシル基、オキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルキルスルホニル基、スルファモイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、アシルオキシ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、
- 10   ヒドロキシルアルキル基、アルコキシアルキル基等があげられる。例示された各置換基の定義は後述する。

「ハロゲン基」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

- 「アルキル基」とは、炭素数1～18の直鎖もしくは分岐鎖または炭素数3～
- 15   18の環状のアルキル基を示す。例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基、*n*-ウンデシル基、*n*-ドデシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル
- 20   ル基、2-ヘキシル基、*tert*-オクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-アダマンチル基等が挙げられ、好ましくは*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基、*n*-ウンデシル基、*n*-ドデシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基、*tert*-ペ
- 25   ンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-ヘキシル基、*tert*-オクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-アダマンチル基等が挙げられ、より好ましくは、イソブ



ロビル基、tert-ブチル基、tert-オクチル基、1-アダマンチル基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、上記した「アルキル基」のうち、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基または炭素数3～6の環状のアルキル基を示す。

- 5 例えバメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、n-ヘキシル基、2-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、好ま
- 10 しくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基等が挙げられる。

「アルケニル基」とは、各異性体を含む炭素数2～9のアルケニル基を示す。

- 例えバ、ビニル基、アリル基、プロベニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキ
- 15 セニル基、ヘプテニル基等が挙げられ、好ましくはビニル基、アリル基、プロベニル基等が挙げられる。

「アルキニル基」とは、各異性体を含む炭素数2～9のアルキニル基を示す。

例えバエチニル、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル、プロピニル基等が挙げられる。

- 20 「シクロアルキル基」とは、炭素数3～10個の非芳香族環状炭化水素基を示す。例えバ、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。R2、R3、R6、Lが示す場合、シクロプロピル基、シクロブチル基が好ましい。R10とR11が結合して形成される環が示す場合、または、R20とR21が結合して形成される環が示す場合、シクロプロピル基、
- 25 シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

「ヘテロ環基」とは、環原子として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～8員の単環～3環式ヘテロ環基を示

す。なお、環原子である任意の炭素原子がオキシ基で置換されていてもよく、硫黄原子または窒素原子が酸化されオキシドを形成してもよい。また、ベンゼン環と縮環していてもよい。例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基 (=ピリミジニル基)、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾイル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズオキサゾリル基 (=ベンズオキサゾリル基)、ベンズチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基 (=ベンズイミダゾリル基)、インダゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾフラザニル基、ベンズチアジアゾリル基、プリニル基、キノリル基 (=キノリニル基)、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、プテリジニル基、イミダゾオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾイミダゾリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチエニル基、カルバゾリル基、アクリジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピロリニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基 (=ピペリジル基)、ピペラジニル基、キヌクリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ジオキシラニル基、ホモピペリジニル基 (=ホモピペリジル基)、ホモピペラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、アザインドリル基、ジオキシジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリル基、ベンゾトリアゾイル基、ジオキシジヒドロプリニル基、アザベンズイミダゾリル基、オキシジヒドロピリドピラジニル基、トリアゾロピリジニル基、ナフチリジニル基、ベンズジオキシイル基等が挙げられ、好ましくはピリジル基、ピリミジニル基 (=ピリミジニル基)、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニ

ル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基 (=キノリニル基)、イソキノリル基、ピロリニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基 (=ピペリジル基)、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ホモピペリジニル基 (=ホモピペリジル基)、ホモピペラジニル基、ジオキソジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリル基、ベンゾトリアゾイル基、ジオキソジヒドロプリニル基、アザベンズイミダゾリル基、オキシジヒドロピリドピラジニル基、トリアゾロピリジニル基、ナフチリジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキソイル基等が挙げられ、より好ましくはピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基 (=キノリニル基)、イソキノリル基、ピロリニル基、ピペリジニル基 (=ピペリジル基)、ピペラジニル基、モルホリニル基、ホモピペリジニル基 (=ホモピペリジル基)、ホモピペラジニル基、テトラヒドロキノリル基、ベンズイミダゾリル基、アザベンズイミダゾリル基等が挙げられる。

「アリール基」とは、炭素数6～14の単環～3環式芳香族炭化水素基を示す。例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。また、フェニル基に5～8員のシクロアルキル環が縮環してもよい。縮環によりインダニル基やテトラヒドロナフチル基等が形成される。好ましくはフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

「シクロアルキルアルキル基」とは、シクロアルキル基(上述と同義)が置換したアルキル基(上述と同義)を示す。例えばシクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられ、好ましくはシクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

「ヘテロ環アルキル基」とは、ヘテロ環(上述と同義)が置換したアルキル基(上述と同義)を示す。例えばピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チエニル

メチル基、ベンゾチエニルメチル基、インドリルメチル基、インドリルエチル基、  
チアゾリルメチル基、イソインドリルメチル基、ベンゾチアゾリルメチル基、キ  
ノリルメチル基、イソキノリルメチル基、ピロリジルメチル基、ピペリジニルメ  
チル基、ピロリニルメチル基、テトラヒドロフラニルメチル基、テトラヒドロチ  
5 エニルメチル基、ピペリジニルメチル基、ピペラジニルメチル基等が挙げられ、  
好ましくはピリジルメチル基、チエニルメチル基、インドリルメチル基、インド  
リルエチル基、キノリルメチル基、ピロリニルメチル基、ピペリジニルメチル基  
等が挙げられ、より好ましくはピリジルメチル基、チエニルメチル基、インドリ  
ルメチル基、ピペリジニルメチル基等が挙げられる。

10 「アラルキル基」とは、アリール基（上述と同義）が置換したアルキル基（上  
述と同義）を示す。例えばフェニルメチル基（ベンジル基）、トリフェニルメチ  
ル基（トリチル基）、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル（フェネチル基）、  
3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、ナ  
フチルメチル基等が挙げられ、好ましくはフェニルメチル基（ベンジル基）、ジ  
15 フェニルメチル基等が挙げられる。

「アシル基」とは、ホルミル基、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖  
または炭素数3～6の環状のアルキル基（＝低級アルキル基；上述と同義）を有  
するアシル基、炭素数2～6のアルケニル基を有するアシル基、または置換され  
ていてもよいアリール基（上述と同義）を有するアシル基を示す。例えばホルミ  
20 ル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、  
イソバレリル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロ  
イル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基等  
が挙げられ、好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリ  
ル基、バレリル基、イソバレリル基、ピパロイル基、ベンゾイル基等が挙げられ  
25 る。

「アミノアルキル基」とは、アミノ基またはアルキルアミノ基（後述と同義）  
で置換されたアルキル基（上述と同義）を示す。例えばアミノメチル基、アミノ

エチル基、アミノプロピル基、アミノイソプロピル基、ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基等が挙げられ、好ましくはアミノメチル基、アミノエチル基、メチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」とは、炭素数 1 ～ 18 の直鎖もしくは分岐鎖または炭素数 3

- 5 ～ 18 の環状のアルキル基を有するアルコキシ基を示す。例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*n*-ヘプチルオキシ基、*n*-オクチルオキシ基、*n*-ノニルオキシ基、*n*-デシルオキシ基、*n*-ウンデシルオキシ基、*n*-ドデシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ
- 10 基、シクロプロピルオキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、2-シクロヘキシルエトキシ基、1-アダマンチルオキシ基、2-アダマンチルオキシ基、1-アダマンチルメチルオキシ基、2-(1-アダマンチル)エチルオキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、
- 15 *n*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*n*-ドデシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等が挙げられ、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、
- 20 イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

「ハロゲンアルコキシ基」とは、ハロゲン基（上述と同義）で置換されたアルコキシ基（上述と同義）を示し、例えば、クロロメトキシ基、フルオロメトキシ基、クロロエトキシ基、フルオロエトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジフルオロ

25 メトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、プロモメトキシ基等が挙げられ、好ましくはクロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、より好ましくはクロロメトキシ基、ト

リフルオロメトキシ基等が挙げられる。

「ヘテロ環オキシ基」とは、酸素原子上にヘテロ環基（上述と同義）を有する基である。例えば、2-ピリジルオキシ基、3-ピリジルオキシ基、4-ピリジルオキシ基、2-ピリミジニルオキシ基、6-キノリルオキシ基、7-キノリルオキシ基、6-イソキノリルオキシ基、7-イソキノリルオキシ基、2-インドルルオキシ基、3-インドルルオキシ基、4-インドルルオキシ基、5-インドルルオキシ基、6-インドルルオキシ基、7-インドルルオキシ基、4-ペペリジニルオキシ基、3-ピロリジニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、4-ベンズイミダゾリルオキシ基等が挙げられ、好ましくは4-ペペリジニルオキシ基、3-ピロリジニルオキシ基、4-ベンズイミダゾリルオキシ基等が挙げられる。

「アリールオキシ基」とは、酸素原子上にアリール基（上述と同義）を有する基である。例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、テトラヒドロナフチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基等が挙げられる。

「アラルキルオキシ基」とは、酸素原子上にアラルキル基（上述と同義）を有する基である。例えば、ベンジルオキシ基、トリチルオキシ基、ジフェニルメチルオキシ基、フェネチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはベンジルオキシ基、ジフェニルメチルオキシ基等が挙げられる。

「アルキルチオ基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または炭素数3～6の環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を示す。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基等が挙げられる。

「ヘテロ環チオ基」とは、硫黄原子上にヘテロ環基（上述と同義）を有する基である。例えば、2-ピリジルチオ基、3-ピリジルチオ基、4-ピリジルチオ基、2-ピリミジニルチオ基、キノリルチオ基、インドリルチオ基、3-ピロリジニルチオ基、4-ピペリジニルチオ基、テトラヒドロピラニルチオ基等が挙げられ、好ましくは2-ピリジルチオ基、3-ピリジルチオ基、4-ピリジルチオ基、3-ピロリジニルチオ基、4-ピペリジニルチオ基等が挙げられる。

「アリールチオ基」とは、硫黄原子上にアリール基（上述と同義）を有する基である。例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基等が挙げられ、好ましくはフェニルチオ基等が挙げられる。

10 「アルキルアミノ基」とは、アルキル基で一置換もしくは二置換されたアミノ基であり、そのアルキル基の例は前記「アルキル基」で示したものがあげられる。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

15 「アルキルスルホニル基」とは、炭素数1～12の直鎖もしくは分岐鎖または炭素数3～12の環状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基を示す。例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、ヘプチルスルホニル基、オクチルスルホニル基、ノニルスルホニル基、デシルスルホニル基、ウンデシルスルホニル基、ドデシルスルホニル基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等が挙げられる。

20 「アルコキシカルボニル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖または炭素数3～6の環状のアルキル基を（＝低級アルキル基；上述と同義）有するアルコキシカルボニル基を示す。例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-

ｒ ｔ ー トキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素上に炭素数 1 ～ 6 の

- 5 直鎖または分岐鎖または炭素数 3 ～ 6 の環状のアルキル基 (= 低級アルキル基; 上述と同義) を 1 もしくは 2 個有してもよいカルバモイル基である。例えば N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N-ピロリジルカルボニル基、N-ペリリジルカルボニル基、N-モルホリニルカルボニル基等が挙げられ、好ましくは N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-ピロリ
- 10 ジルカルボニル基、N-ペリリジルカルボニル基等が挙げられる。

「アシルオキシ基」とは、ホルミルオキシ基、あるいは炭素数 1 ～ 6 の直鎖もしくは分岐鎖または炭素数 3 ～ 6 の環状のアルキル基 (= 低級アルキル基; 上述と同義) を有するアシルオキシ基、炭素数 2 ～ 6 のアルケニル基を有するアシル

- 15 オキシ基、または置換されていてもよい (上述と同義) アリール基 (上述と同義) を有するアシルオキシ基を示す。例えばホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、イソプロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピパロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、アクリロイルオキシ基、メタクリロイルオキシ
- 20 基、クロトノイルオキシ基、イソクロトノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、イソプロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

「アルキルスルホニルアミノ基」とは、炭素数 1 ～ 6 の直鎖もしくは分岐鎖または炭素数 3 ～ 6 の環状のアルキル基 (= 低級アルキル基; 上述と同義) で置換されたスルホニルアミノ基を示し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピオニルスルホニルアミノ基、イソプロピオニルスルホ



ニルアミノ基、ブチリルスルホニルアミノ基、イソブチリルスルホニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「アリールスルホニルアミノ基」とは、アリール基（上述と同義）で置換されたスルホニルアミノ基を示し、例えばフェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル基」とはヒドロキシ基で置換された炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル基が挙げられる。

「アルコキシアルキル基」とはアルコキシ基（上述と同義）で置換された炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示し、例えばメトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、エトキシメチル基等が挙げられ、好ましくはメトキシメチル基が挙げられる。

本明細書においてR10およびR11が結合して形成される環は、隣り合う窒素原子と一緒に形成される含窒素5～6員環であり、具体的にはピペリジン環、ピロリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等が挙げられる。当該環は置換基を有していてもよい（上述と同義）。

本明細書においてR20およびR21が結合して形成される環は、隣り合う窒素原子と一緒に形成される含窒素5～6員環であり、具体的にはピペリジン環、ピロリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等が挙げられる。当該環は置換基を有していてもよい（上述と同義）。

本明細書においてR1aとR1a'とが結合して形成される、「置換基を有していてもよい3～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）」とは、置換基を有していてもよい（上述と同義）、環中に1～2個のヘテロ原子（酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される）を含んでもよい3～6員環を示す。具体的にはテト

ラヒドロピラン環、ピペリジン環、テトラヒドロチオピラン環、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が挙げられる。

本明細書において R 1 a (または R 1 a') と R 2 とが結合して形成される、

「置換基を有してもよい 5～6 員環 (環中にヘテロ原子を含んでもよい)」とは、

- 5 置換基を有してもよい (上述と同義)、環中に 1～2 個のヘテロ原子 (酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される) を含んでもよい 5～6 員環を示す。具体的にはテトラヒドロピラン環、ピペリジン環、テトラヒドロチオピラン環、ピロリジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等が挙げられる。

本明細書において R 1 c と R 1 c' とが結合して形成される、「置換基を有し

- 10 てもよい 3～6 員環 (環中にヘテロ原子を含んでもよい)」とは、置換基を有してもよい (上述と同義)、環中に 1～2 個のヘテロ原子 (酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される) を含んでもよい 3～6 員環を示す。具体的にはテトラヒドロピラン環、ピペリジン環、テトラヒドロチオピラン環、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が挙げられる。

- 15 本明細書において R 1 c (または R 1 c') と R 2 とが結合して形成される、

「置換基を有してもよい 5～6 員環 (環中にヘテロ原子を含んでもよい)」とは、置換基を有してもよい (上述と同義)、環中に 1～2 個のヘテロ原子 (酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される) を含んでもよい 5～6 員環を示す。具体的にはテトラヒドロピラン環、ピペリジン環、テトラヒドロチオピラン環、ピロリジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等が挙げられる。

- 20 環 a の「置換基を有してもよい含窒素 5～6 員環 (窒素原子以外にさらにヘテロ原子を環中に含んでもよい)」とは、置換基を有してもよい (上述と同義) 含窒素 5～6 員環であって、当該環は窒素原子以外にさらにヘテロ原子 (酸素原子または硫黄原子) を含んでもよい。当該環として好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

R 3 と B とが結合して形成される、「含窒素 5～6 員環 (窒素原子以外にさらにヘテロ原子を環中に含んでもよい)」とは、含窒素 5～6 員環であって、

当該環は窒素原子以外にさらにヘテロ原子（酸素原子または硫黄原子）を含んでもよい。当該環として好ましくは、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、2-ピペリジノン、3-ピペリジノン、4-ピペリジノン、2-ピロリジノン、3-ピロリジノン等が挙げられる。

- 5 式 (A)、(B)、(C)、(H) 中、「X」は、炭素原子が好ましい。

式 (A)、(B)、(C)、(H) 中、「M」は、水素原子、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、が好ましい。 $Ra$ 、 $Ra'$  としては水素原子、低級アルキル基が好ましく、水素原子、メチル基が特に好ましい。「m」としては0または1が好ましい。

- 10 式 (A)、(B) 中、「Y」は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ が好ましく、 $-C(O)-$ が特に好ましい。

式 (A)、(B) 中、「Z」は、単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')$ 、 $-CH=CH-$ のいずれも好ましく、単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')$ が特に好ましい。 $Rb$ 、 $Rb'$  として

- 15 ては、水素原子、アルキル基（メチル基等）、 $-QR10$ （好ましくは、 $Q$ は、 $-O-$ または $-NR11-$ である）が好ましく、置換基を有してもよい低級アルキル基もまた好ましい。 $R10$ および $R11$ としては、それぞれ独立して水素原子または低級アルキル基であるのが好ましい。また $R10$ と $R11$ が結合してシクロプロパン環を形成することも好ましい。

- 20 式 (C)、(H) 中、「Z」は、単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')$ が好ましく、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')$ が特に好ましい。 $Rb$ 、 $Rb'$  としては、水素原子、 $-QR10$ （好ましくは、 $Q$ は、 $-O-$ または $-NR11-$ である）が好ましく、 $R10$ および $R11$ としては、それぞれ独立して水素原子または置換基を有してもよい低級アル
- 25 キル基であるのが好ましい。 $-OR10$ 、 $-NR10R11$ が好ましく、 $R10$ および $R11$ としては、それぞれ独立して水素原子、低級アルキル基が好ましい。

式 (A)、(B)、(C)、(H) 中、「B」は、好ましくは置換基を有してもよい

低級アルキル基、一般式 (D)



(D)

(式中の各記号の定義は上述の通りである)

- であり、「置換基を有してもよい低級アルキル基」の好ましい例としては、特に
- 5    メチル基、エチル基、プロピル基が挙げられ、「置換基」としてはフェニル基、ヒドロキシル基、オキソ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ヘテロ環基（ピペリジニル基、ピリジニル基、チエニル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、ピペリジニル基、テトラヒドロキノリル基、ベンズイミダゾリル基、アザベンズイミダゾリル基、イソキノリル基等）が好ましい。
- 10    環bとして好ましくはヘテロ環基、アリール基であり、ヘテロ環基としては特にピペリジニル基、ピリジニル基、チエニル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、ピペリジニル基、テトラヒドロキノリル基、ベンズイミダゾリル基、アザベンズイミダゾリル基、イソキノリル基が好ましく、アリール基としてはフェニル基が好ましい。
- 15    環bの置換基であるR4およびR5として好ましくは、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン基（フッ素原子、塩素原子）、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアルキル基（特に低級アルキル基）、 $-Q'R20$ （ここで $Q'$ は、 $-O-$ 、 $-NR21$ 、 $-C(=O)NR21-$ であるのが好ましく、またR20およびR21として好ましくは、
- 20    それぞれ独立して水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシル基である）であり、ピペリジニル基、フェニル基、ピリジニル基、チエニル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、メチル基、エチル基が特に好ましい。

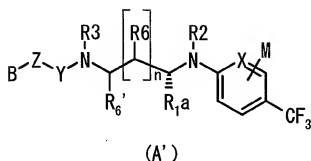
式(A)、(C)、(H)中、「R2」は、水素原子または置換基を有してもよい

低級アルキル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。

式 (A)、(B)、(C) 中、「R 3」は、水素原子が好ましい。

式 (A)、(H) 中、「R 1 a」「R 1 a'」は、水素原子、低級アルキル基が好ましく、水素原子、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が特に好ましい。

R 1 a、R 1 a' においてどちらか一方が水素原子である場合、好ましい立体配置は下式 (A') のようになる。



(式中の各記号の定義は上述の通りである)

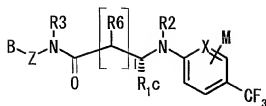
10 式 (A)、(H) 中の「n」は 0 または 1 が好ましく、0 が特に好ましい。

式 (B) 中、「R 1 b」は、水素原子が好ましい。

式 (C) 中、「R 1 c」「R 1 c'」は、水素原子、低級アルキル基が好ましく、水素原子、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が特に好ましい。R 1 c と R 1 c' が環を形成する場合、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロチオピランが好ましい。

式 (C) 中、「1」は、0 または 1 が好ましく、1 が特に好ましい。

式 (C) 中、R 1 c、R 1 c' においてどちらか一方が水素原子である場合、好ましい立体配置は下式 (C') のようになる。



(C')

(式中の各記号の定義は上述の通りである)

式 (E) あるいは式 (E') 中の R12 は R13 と隣り合う窒素原子、炭素原子と一緒にしてピペリジン環を形成することが好ましく、形成しない場合には

- 5 R12 は水素原子であるのが好ましい。L は置換基を有してもよいアルキル基、シクロアルキル基であることが好ましく、またアルキル基、シクロアルキル基が好ましい。さらには n-プロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基が特に好ましい。

- 本発明における「キニノゲナーゼ阻害剤」とは、「キニノゲナーゼ」を実質的に阻害する薬剤をいう。ここで、キニノゲナーゼとしては、組織型カリクレイン若しくは血漿型カリクレインが含まれる。また、キニノゲナーゼとして好ましくは組織型カリクレインである。

- また、本発明における「組織型カリクレイン阻害剤」とは、「組織型カリクレイン」を実質的に阻害する薬剤をいう。組織型カリクレイン阻害剤としては、本明細書の試験例 1 の評価系において、pIC50 が 5 以上を示す化合物が好ましく、中でも pIC50 が 6 以上を示す化合物が好ましい。「組織型カリクレイン阻害剤」としては、例えば、本発明の明細書記載の化合物に加え、下記化合物も含まれる。

- WO95/07291 公報の請求項 1 中の化合物 (例えば、実施例 1~366、特に、実施例 161 である FE999024 等)、WO92/04371 公報の請求項 1 中の化合物 (例えば、実施例 1~181)、WO2003/076458 公報の請求項 1 中の化合物 (例えば、実施例 1~58)、JP08-59658A 公報の請求項 1 中の化合物 (例えば、実施例 1~7)、WO94/2933

5 公報の請求項 1 中の化合物（例えば、実施例 1～8）、WO 94/29336  
公報の請求項 1 中の化合物（例えば、実施例 1～90）、WO 99/37611  
公報の請求項 1 中の化合物（例えば、実施例 1～26）、WO 98/06740  
公報の請求項 1 中の化合物、WO 01/09165 公報の請求項 1 中の化合物、

- 10 US 546 4820 公報の請求項 1 中の化合物、British Journal of Pharmacology、130、1099-1107、(2000) 中の化合物、Biological Chemistry、383、853-857、(2002) 中の化合物、Cetraxate、ONO-3307、Melagatran 等が挙げられる。

- 10 本発明の化合物が塩の形態を成し得る場合、医薬的に許容し得る塩が好ましい。このような医薬的に許容し得る塩としては、例えば、カルボキシル基等の酸性基を有する化合物に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピロリジン、
- 15 ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。

- 塩基性基を有する化合物に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テ
- 20 オクラン酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸、トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。

- 塩を形成する方法としては、本発明の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の状態より陽イオン交換または
- 25 陰イオン交換を行うことによっても得られる。

また、本発明の化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。

本発明の化合物には、存在する場合には、その光学異性体、立体異性体、位置異性体、互変異性体、回転異性体、あるいは、それらの任意比率による混合物も包含される。これらは自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、光学異性体は、光学活性な合成中間体を用いる、  
5 または、合成中間体もしくは最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより得ることができる。

本発明の化合物は、プロドラッグ化することもできる。本発明におけるプロドラッグとは、体内で変換されて本発明の化合物を生成する化合物を表す。例えば、活性本体がカルボキシル基やリン酸基を含む場合はそれらのエステル、アミド等  
10 が挙げられ、活性本体がカルボキシル基を含む場合は、酸化代謝によりカルボキシル基に変換されるような基、例えばヒドロキシメチル基等が挙げられる。また、活性本体がアミノ基を含む場合にはそのアミド、カーバメート等が挙げられる。活性本体が水酸基を含む場合にはそのエステル、カーボネート、カーバメート等が挙げられる。本発明の化合物をプロドラッグ化する際にはアミノ酸、糖類と結  
15 合していてもよい。

本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩（以下、単に本発明の化合物と称する）は、ヒトをはじめウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対し優れたキニノゲナーゼの生理活性を阻害する作用を有するため、医薬として使用することができ、そのままあるいは自体公知の方法に従って、医薬的に許容  
20 し得る担体とともに混合した医薬組成物として、経口もしくは非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、坐薬、注腸、軟膏、貼布、舌下、点眼、吸入等のルート）により投与することができる。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合  
25 で  $1\mu\text{g} \sim 10\text{g}$ 、非経口投与の場合で  $0.01\mu\text{g} \sim 1\text{g}$  を用い、1日1回～数回投与する。また、上記医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、組成物全体の約  $0.01\text{重量}\% \sim 100\text{重量}\%$  である。



本発明の医薬組成物における医薬的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。

- 5 また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

- このような医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、糖衣剤、デボー剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、トロ  
10 ーチ剤、舌下剤、貼付剤、口腔内崩壊剤（錠）、吸入剤、注腸剤、軟膏剤、貼り布剤、テープ剤、点眼剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

本発明の医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

- 15 例えば、本発明の化合物を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤等とする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース等が、結合剤としては例  
20 えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガカント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等  
25 が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハ

ツカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

- 注射剤を調製する場合には必要により pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤  
5 等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

- 本発明の化合物は、所望する目的に応じて適宜他の医薬と併せて用いることができる。例えば、炎症性腸疾患（IBD）に対して本発明の化合物を用いる場合には、市販の IBD 治療薬、例えば、抗 TNF 製剤、ステロイド製剤、5-アミノサリチル酸製剤等と併せて治療に用いることができ、喘息治療で本発明の化合物を用いる場合には、市販の喘息治療薬、例えば、 $\beta$  刺激薬やテオフィリン等の気管支拡張性の製剤、ロイコトリエンやトロンボキサン拮抗薬等の抗アレルギー製剤、ケミカルメディエーター遊離抑制製剤、ステロイド製剤等と併せて治療に用いることができ、肺炎治療で本発明の化合物を用いる場合には、市販の肺炎治療薬、例えば、タンパク質分解酵素阻害薬と併せて治療に用いることができ、癌  
10 に対して本発明の化合物を用いる場合には、治療に用いることが可能な癌治療薬と併せて治療に用いることができる。併用する場合にもその投与量は、併用する医薬の種類や薬効、投与方法、治療期間、年齢、体重等により適宜決定されるが、互いの服用量を低減し得るという利点があり、それに伴って生じる副作用も軽減することができる。
- 20 次に、本発明の化合物の製造法を説明するが、本発明の化合物の製造法はこれに限定されるものではない。また、後述の反応を行う際に、反応に関与する部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層  
25 クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。

製造法の説明において使用する記号を以下に示す。また、各記号は、特に言及

されている場合を除き、上記と同義である。

Ha 1 : ハロゲン原子または擬ハロゲン原子団 (例えばトリフラート等) を示す。

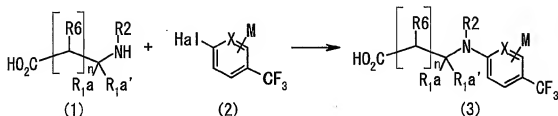
LG : 脱離基を示す。

5 P : 保護基を示す。

a l k y l : 低級アルキルを示す。

### 一般式 (A) に示す化合物の合成法

例えばアミノ酸誘導体 (1) と、例えば芳香族ハロゲン化物または芳香族擬ハロゲン化物 (2) を、例えばジメチルアセトアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば炭酸カリウム等を塩基として加え、例えばヨウ化銅の様な銅触媒存在下、芳香族求核置換反応を行うことによりアニリン誘導体 (3, X = C) を合成できる (J. Am. Chem. Soc., 120 (48), 12459-12467, (1998))。

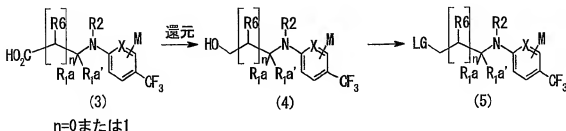


n=0または1

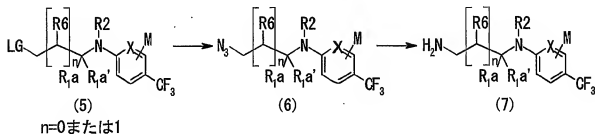
15 また、Xが窒素原子を示す場合には、例えばエタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばトリエチルアミンを塩基として用い、50℃～120℃で加熱攪拌することで2-アミノピリジン誘導体 (3, X=N) が合成できる。アニリン誘導体または2-アミノピリジン誘導体 (3) は、例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基としてトリエチルアミン存在下、例えばクロロ蟻酸エチルを作用させた後、例えば水素化ホウ素ナトリウムのような適当な還元剤を作用させることにより、アルコール誘導体 (4) へ誘導することができる。

アルコール誘導体 (4) は例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない

い溶媒中、例えば塩基としてトリエチルアミン存在下、例えばメタンスルホニルクロリドを作用させることで図中LGがメタンスルホニルオキシ基またはハロゲン基で示される脱離基を有する化合物(5)へ誘導することができる。



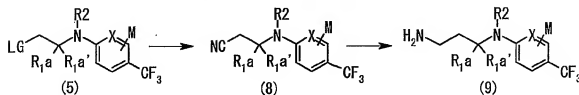
- 5 脱離基を有する化合物(5)は、例えばジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばアジ化ナトリウムを作用させることでアジド誘導体(6)へ誘導することができる。アジド誘導体(6)は、例えば水素雰囲気下、例えばメタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば10%パラジウム/炭素で処理することで、アミン誘導体(7)へと誘導できる。



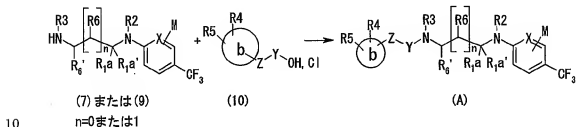
10

- また、 $n=0$ の時、化合物(5)は、例えばジメチルホルムアミド中、例えばシアン化ナトリウムを作用させることでシアノ誘導体(8)へ誘導することができる。シアノ誘導体(8)は、例えば水素雰囲気下、例えば0.5規定塩化水素を含有するエタノール中、例えば10%パラジウム/炭素で処理することで、 $n=1$ を示すようなアミン誘導体(9)へと誘導することもできる。

15

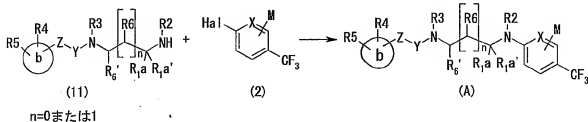


アミン誘導体 (7) または (9) と例えばカルボン酸誘導体 (10, YがC=Oを示す) を、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基としてトリエチルアミン、例えば縮合剤として1-エチルー (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、例えば縮合補助剤として1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを作用させることにより目的とする化合物 (A) を得ることができる。また、カルボン酸誘導体 (10) の代わりに、例えばスルホンクロリド誘導体 (10, YがSO<sub>2</sub>を示す) を用い、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基としてトリエチルアミン存在下で攪拌することによりスルホン誘導体を合成することもできる。



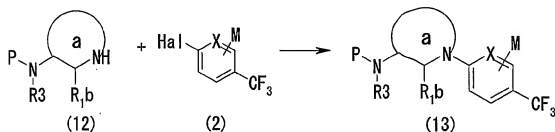
また、化合物 (A) は、予めアミド化またはスルホンアミド化した化合物 (1) と芳香族ハロゲン化物または芳香族擬ハロゲン化物 (2) とを芳香族求核置換反応することでも得られる。

なお、一般式 (E) における R<sup>1</sup> 2 と R<sup>1</sup> 3 が環を形成しない場合で、かつ、L が一般式 (F) で表される場合は、一般式 (A) におけるにおける M がヒドロキシメチル基の場合に該当するため、そのような化合物は、上記方法によって合成できる。



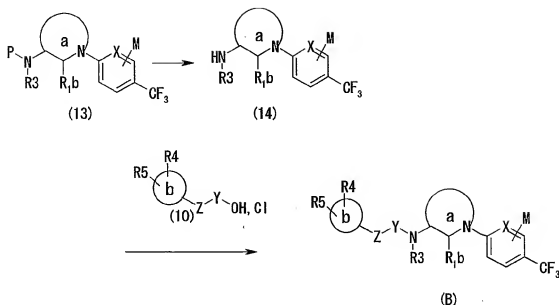
## 20 一般式 (B) に示す化合物の合成法

- 例えばジアミン誘導体 (12) と、芳香族ハロゲン化合物または芳香族擬ハロゲン化合物 (2) を、例えば 2-プロパノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基としてリン酸カリウムを加え、例えば添加剤としてエチレングリコール、例えば触媒としてヨウ化銅を用い、芳香族求核置換反応を行い、アニリン誘導体 (13) を得ることができる (Org. Lett., 4 (4), 581-584, (2002))。また、X が窒素原子を示す場合には、例えばジメチルホルムアミド中、例えば塩基として炭酸カリウムを用い、100℃～160℃で加熱攪拌することで 2-アミノピリジン誘導体 (13, X=N) が合成できる。



- 10 アニリン誘導体 (13) は、例えば保護基 P が tert-ブトキシカルボニル基を示す場合、例えば 4 規定塩化水素を含有するジオキサン溶液を作用させることで、保護基 P を除去し、アミン誘導体 (14) を得ることができる。

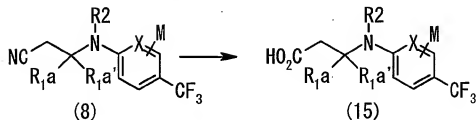
アミン誘導体 (14) とカルボン酸誘導体 (10, Y が C=O を示す) から前述と同様の方法で目的とする化合物 (B) を得ることができる。



また、化合物 (B) は、化合物 (A) と同様に予めアミド化またはスルホンアミド化した化合物を芳香族核置換反応に付すことによって得られる。

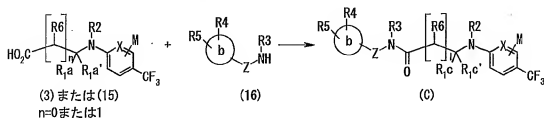
#### 一般式 (C) に示す化合物の合成法

- 5 一般式 (A) の合成法に示されたシアノ誘導体 (8) は、例えば 50% 硫酸水溶液等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、80℃～120℃で加熱攪拌することで、カルボン酸誘導体 (15) へと誘導することもできる。



カルボン酸誘導体 (15) または一般式 (A) の合成法に示された化合物

- 10 (3) と例えばアミン酸誘導体 (16) から前述と同様の方法で目的とする化合物 (C) を得ることができる。

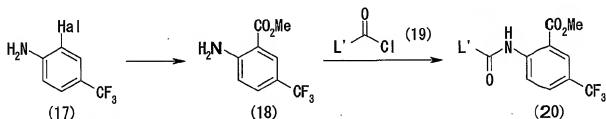


また、化合物 (C) は、化合物 (A) と同様に予めアミド化またはスルホンアミド化した化合物を芳香族求核置換反応に付することによって得られる。

なお、一般式 (E) における R<sup>1</sup> 2 と R<sup>1</sup> 3 が環を形成しない場合で、かつ、L が一般式 (G) で表される場合は、一般式 (C) における M がヒドロキシメチル基の場合に該当するため、そのような化合物は、上記方法によって合成できる。

#### 一般式 (E) に示す化合物の合成法

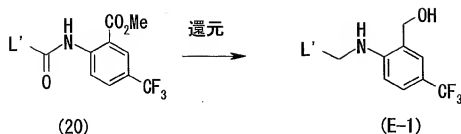
例えばハロゲン化アニリンまたは擬ハロゲン化アニリン (17) を一酸化炭素雰囲気下、例えばメタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基としてトリエチルアミン存在下、例えばパラジウム触媒としてテトラキストリフェニルフォスフィン存在下、50℃～100℃で加熱攪拌することで化合物 (18) へと誘導できる。化合物 (18) は、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基としてトリエチルアミン存在下、適当な酸クロリド (19) を作用させることで化合物 (20) へと誘導できる。



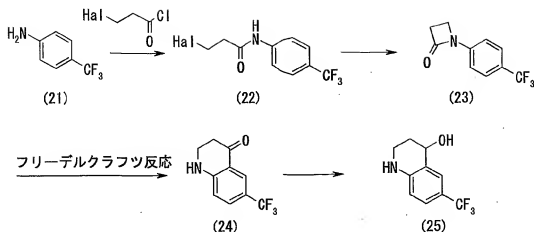
(式中 L' は置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラール基を示す)

化合物 (20) を例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水素化リチウムアルミニウムのような適当な還元剤を作用させることによって一般式 (E) における R<sup>1</sup> 2 と R<sup>1</sup> 3 が環を形成しない場合の化合物 (E-1) を得ることができる。



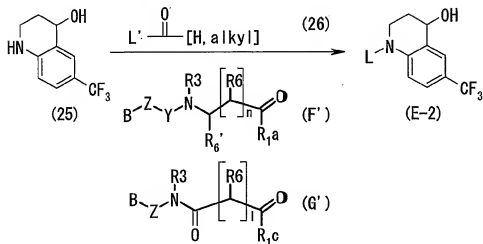


- p-トリフルオロメチルアニリン (21) と例えば 3-プロモプロパン酸クロリドを例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基として N, N-ジメチルアニリン存在下で攪拌することによりアミド化合物 (22) に誘導できる。アミド化合物 (22) は、例えば塩化メチレンとアセトニトリルの適応な混合溶媒等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば塩基として水酸化カリウム、例えば相関移動触媒として tert-ブチルアンモニウムブロミドで処理することによりアゼチジノン誘導体 (23) を合成できる (Chem. Pharm. Bull., 29 (4), 1063-1068, (1981))。
- 10 アゼチジノン誘導体 (23) は、例えば 1, 2-ジクロロエタン中、例えばトリフルオロメタンスルホン酸で、分子内フリーデルクラフツ反応を行うことによりジヒドロキノロン誘導体 (24) を合成できる (Org. Lett., 4 (3), 459-461, (2002))。ジヒドロキノロン誘導体 (24) に例えばエタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水素化ホウ素ナトリウム
- 15 のような適当な還元剤を作用させることにより、テトラヒドロキノロン誘導体 (25) を合成できる。



テトラヒドロキノリン誘導体 (25) と適当なアルデヒドまたはケトン (26)、(F')、(G') を例えば塩化メチレン中、例えば酢酸のような弱酸、例えば水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムのような適当な還元剤で還元的アミノ化を行うことにより、一般式 (E) において R12 と R13 とが一緒になって環を形成した場合の化合物 (E-2) が得られる。

#### 還元的アミノ化

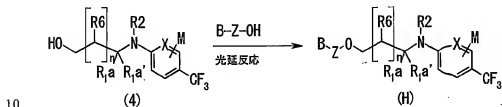


(式中 L' は置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基を示す)

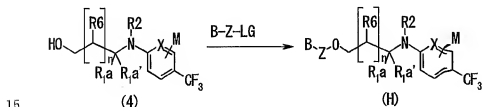
一般式 (E) において R12 と R13 とが一緒になって形成した環が置換基を有する場合の化合物は、特許文献 (US20030055031)、非特許文献 (Dolores Edmontら Bioorg. Med., Chem. Lett. 10, 1831-1834, (2000)) によって合成できる。

# 5 一般式 (H) に示す化合物の合成法

上記アルコール誘導体 (4) と適当なアリールアルコールを、例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばリン試薬としてトリフェニルフォスフィン、アゾ試薬として例えばアゾジカルボン酸ジイソプロピル存在下で光延反応を行うことで、アリールエーテル化合物 (H) が得られる。



または、上記アルコール誘導体 (4) を例えば塩基として水素化ナトリウムで処理した後、適当な脱離基を有する化合物と、例えばジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、20℃～100℃で加熱撹拌することで化合物 (H) へと誘導できる。



## 実施例

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

20    なお、実施例中に A-1、A-2 等の化合物番号で示されている化合物の構造式は、後述の表中に記載する。

本明細書において、常法とは、分液操作、乾燥、濾過、濃縮に代表される一般的な有機合成で用いられる手法を言う。

本明細書において、精製工程Aとは、得られた粗製物をオクタデシル基化学結合型シリカゲル（ODS）を充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する（v/v）、水とアセトニトリルの混合溶液で溶出し、目的のフラクションを凍結乾燥する方法をいう。精製工程Bとは、精製工程A中、トリフルオロ酢酸を含有しない水およびアセトニトリルを用いる精製方法をいう。

実施例1  $N^1$ -(2-フェニルエチル)- $N^2$ -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-D-バリンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成 (C-1)

工程1  $N$ -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-D-バリンの合成

4-トリフルオロメチルヨードベンゼン0.27g (1.0mmol)、D-バリン0.12g (1.0mmol)、炭酸カリウム0.21g (1.5mmol)、ヨウ化銅(I) 19mg (0.10mmol) およびジメチルアセトアミド1mlをネジ付き試験管に仕込み、90℃で2日間加熱攪拌した。常法に従い後処理した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%~40%酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒）で目的物を溶出し、表題化合物0.12g (0.46mmol, 46%)を得た。

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =1.06-1.10 (6H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.94 (1H, d,  $J$ =5.4Hz), 6.66 (2H, d,  $J$ =8.4Hz), 7.24 (2H, d,  $J$ =8.4Hz).

工程2  $N^1$ -(2-フェニルエチル)- $N^2$ -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-D-バリンアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1で得られた $N$ -[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-D-バリン20mg (0.077mmol)、フェネチルアミン11 $\mu$ l (0.087mmol)、1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピル カルボジイミド塩酸塩18mg (0.12mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物

22 mg (0.12 mmol) を塩化メチレン 3 ml 中に混合し、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去した後、下記に示す精製工程 A を用い、表題化合物 8.48 mg (0.018 mmol, 23%) を得た。

化合物 C-2 ~ C-39 は、工程 1 において D-バリンの代わりに、対応するアミノ酸などを用い、又、工程 2 において フェネチルアミンの代わりに、対応するアミンを用いることで、実施例 1 (C-1) と同様にして合成した。

実施例 2 N-((2R)-3-メチル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ブチル)-2-フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成 (A-1)

- 10 工程 1 (2R)-3-メチル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ブタン-1-オール の合成

実施例 1 工程 1 で得られた N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-D-バリン 2.15 g (8.23 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.71 ml (12.3 mmol) およびクロロ酢酸エチル 0.94 ml (9.88 mmol) を冷却下加えた。析出した塩を濾別した後、水素化ホウ素ナトリウム 0.62 g (16.4 mmol) および氷を加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒) で精製し、表題化合物 0.95 g (3.84 mmol, 47%) を得た。

- 20 工程 2 (2R)-3-メチル-N<sup>2</sup>-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン-1,2-ジアミン の合成

工程 1 で得られた (2R)-3-メチル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ブタン-1-オール 1.67 g (6.76 mmol) を塩化メチレン 30 ml およびトリエチルアミン 1.20 ml (8.67 mmol) に溶解し、冷却下メタンスルホニルクロリド 0.63 ml (8.14 mmol) を滴下した。終夜攪拌した後、常法に従い後処理し、N-[(1R)-1-(クロロメチル)-2-メチルプロピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリ

ンの粗製物を得た。得られた粗製物をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 0.40 g (6.15 mmol) を加え、80℃で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理して粗製物を得た。得られた粗製物を酢酸エチル 20 ml に溶解し、触媒量の 10% パラジウム／炭素を加え、系内を水素置換した。室温にて終夜攪拌した後、パラジウム／炭素を濾別、溶媒を留去して表題化合物 1.50 g (6.09 mmol, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.92–1.00 (6H, m), 1.85–1.94 (1H, m), 2.74 (1H, dd,  $J$  = 7.2, 12.9 Hz), 2.88 (1H, m), 2.94 (1H, dd,  $J$  = 12.9, 6.3 Hz), 3.20–3.28 (1H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 6.63 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.37 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz). MS (ESI)  $m/z$  247 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

工程 3 N-((2R)-3-メチル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ブチル)-2-フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 2 で得られた (2R)-3-メチル-N<sup>2</sup>-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン-1, 2-ジアミン 8 mg (0.033 mmol)、フェニル酢酸 5 mg (0.037 mmol)、1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 10 mg (0.052 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 8 mg (0.052 mmol) およびトリエチルアミン 9  $\mu$ l (0.066 mmol) を塩化メチレン 3 ml に混合し、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去した後、精製工程 A で精製し、表題化合物 4.1 mg (0.009 mmol, 26%) を得た。

化合物 A-2 ~ A-46 は、実施例 2 の工程 3 で用いた (2R)-3-メチル-N<sup>2</sup>-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン-1, 2-ジアミンの代わりに、対応するアミンを用い、又、フェニル酢酸の代わりに、対応するカルボン酸を用いることで、実施例 2 (A-1) と同様に合成した。

実施例3 (3S)-N-ベンジル-4-メチル-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ペンタンアミドの合成(C-40)

工程1 N-[(1R)-1-(シアノメチル)-2-メチルプロピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

- 5 実施例2工程2の中間体として得られたN-[(1R)-1-(クロロメチル)-2-メチルプロピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリン1.0g (3.76mmol)をジメチルホルムアミド30mlに溶解し、シアン化ナトリウム0.22g (4.51mmol)を加え、90℃で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%~40%酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒)を用いて精製し、表題化合物0.57g (2.22mmol, 59%)を得た。

工程2 (3S)-N-ベンジル-4-メチル-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ペンタンアミドの合成

- 15 工程1で得られたN-[(1R)-1-(シアノメチル)-2-メチルプロピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリン0.1g (0.39mmol)を50%硫酸水溶液に溶解し、100℃で終夜撹拌した。反応液を氷に注ぎ、pH3~5に調整した後、酢酸エチルで抽出した。常法に従い後処理し、粗製物を得た。得られた粗製物のうち32mg、ベンジルアミン20μl (0.18mmol)、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩20mg (0.10mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物20mg (0.13mmol)を塩化メチレン3ml中に混合し、室温にて終夜撹拌した。溶媒を留去した後、精製工程Aを用い、表題化合物3.45mg (0.007mmol)を得た。

- 25 化合物C-41~C-43は、実施例3の工程2においてベンジルアミンの代わりに、対応するアミンを用いることで、実施例3(C-40)と同様にして合成した。

実施例4 N-((3S))-4-メチル-3-[[4-(トリフルオロメチル)]

フェニル] アミノ} ベンチル) ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成 (A-47)

実施例3工程1で得られたN-[(1R)-1-(シアノメチル)-2-メチルプロピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリン0.2g(0.78mmol)を0.5規定塩化水素を含有するエタノール溶液10mlに溶解し、触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、系中を水素で置換し、終夜撹拌した。パラジウム/炭素を濾別した後、溶媒を留去して粗製物を得た。得られた粗製物のうち10mg(0.032mmol)を安息香酸8mg(0.064mmol)、1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩12mg(0.064mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物10mg(0.064mmol)およびトリエチルアミン0.02ml(0.14mmol)を塩化メチレン2ml中混合し、室温にて終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、精製工程Aを用いて精製し、表題化合物4.18mg(0.009mmol、27%)を得た。

化合物A-48~A-54は、実施例4において、安息香酸の代わりに、対応するカルボン酸を用いることで、実施例4(A-47)と同様にして合成した。

実施例5 2-フェニル-N-[(3R)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成 (B-1)

工程1 tert-ブチル {(3R)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル}カルバマートの合成

4-(トリフルオロメチル)ヨードベンゼン145μl(1.0mmol)、tert-ブチル (3R)-ピロリジン-3-イルカルバマート0.22g(1.2mmol)、リン酸カリウム0.43g(2.0mmol)、エチレンジリコール0.11ml(2.0mmol)、ヨウ化銅(I)19mg(0.10mmol)および2-プロパノール1mlをネジ付き試験管中に仕込み、80℃で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理した。得られた粗製物を



シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１５％酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒）を用いて精製し、表題化合物 0.07 g（0.21 mmol, 21%）を得た。

工程 2 2-フェニル-N-[(3R)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

- 5 工程 1 で得られた tert-ブチル [(3R)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル]カルバマート 0.07 g（0.21 mmol）を、4 規定塩化水素を含有するジオキサン溶液中に溶解した後、2 時間室温で攪拌して溶媒を留去した。得られた粗製物のうち約 10 mg と、フェニル酢酸 4.0 mg（0.030 mmol）、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾ
- 10 リアゾール 7.0 mg、トリエチルアミン 20  $\mu$ l およびジイソプロピルカルボジイミド 10  $\mu$ l をジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、終夜攪拌した。溶媒を留去した後、精製工程 A で精製し、表題化合物 10.1 mg を得た。

化合物 B-2 ~ B-7 は、実施例 5 の工程 2 において、フェニル酢酸の代わりに、対応するカルボン酸を用いることで、実施例 5（B-1）と同様にして合成した。

実施例 6 (2E)-3-(ピリジン-2-イル)-N-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}アクリルアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成 (B-8)

- 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン 18 mg（1.0 mmol）、
- 20 tert-ブチル (3R)-ピロリジン-3-イルカルバマート 0.22 g（1.2 mmol）、トリエチルアミン 1 ml およびエタノール 3 ml をネジ付き試験管に仕込み、130℃で終夜攪拌した。溶媒を留去後、常法に従い後処理し、0.32 g の粗製物を得た。得られた tert-ブチル [(3R)-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル]カルバマートの粗製物 0.32 g を、4 規定塩化水素を含有するジオキサン溶液 3
- 25 ml に溶解し、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物のうち 15 mg、3-(2-ピリジル)アクリル酸 7.3 mg（0.049 mmol）、

ジイソプロピルカルボジイミド 10  $\mu$ l (0.059 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール 8.0 mg (0.059 mmol) およびトリエチルアミン 20  $\mu$ l (0.148 mmol) をジメチルホルムアミド 1 ml 中混合し、室温にて終夜撹拌した。溶媒を留去した後、精製工程 A で精製し、表題

- 5 化合物 6.69 mg (0.014 mmol) を得た。

実施例 7 N-((2R)-2-[[2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-3-メチルブチル)-2-フェニルアセトアミドの合成 (A-55)

工程 1 [2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールの合

- 10 成

2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)アニリン 8.0 g (27.9 mmol)、メタノール 5 ml およびトリエチルアミン 10 ml をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、一酸化炭素雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 1.6 g (1.4 mmol) を加え、50℃で5日間撹拌した。

- 15 溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルの粗製物を得た。得られた粗製物をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、冷却下水素化アルミニウムリチウム 1.0 g (26.3 mmol) を加え、2時間撹拌した。水 1 ml、30%水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、水 3 ml を順次加えた後、析出物を濾過、濾液を濃縮し、[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールの粗製物を得た。濃硫酸 0.77 ml 中に亜硝酸ナトリウム 59 mg (0.86 mmol) を溶解し、冷却後、[2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールの粗製物 0.15 g (0.78 mmol) を酢酸 1.72 ml に溶解した溶液を加えた。30分撹拌した後 10%ヨウ化カリウム水溶液 4.64 ml を加えた。70℃で30分間加熱撹拌した後、常法に従い後処理し、得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%~7.5%酢酸エチル/ヘキサン) で精製して表題化合物 96 mg (0.32 mmol, 40%) を得た。

工程2 tert-ブチル ((1R)-2-メチル-1-[(フェニルアセチル) アミノ] メチル} プロピル) カルバマートの合成

- tert-ブチル [(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル] カルバマート 4.1 g (20.2 mmol) を塩化メチレン 30 ml に溶解し、トリエチルアミン 3.6 ml (26.2 mmol) およびメタンスルホンクロリド 1.7 ml (22.2 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理して粗製物を得た。得られた粗製物のうち 1.5 g (5.33 mmol) およびアジ化ナトリウム 0.42 g (6.46 mmol) をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、80℃で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、粗製物を得た。得られた粗製物のうち 0.44 g をメタノールに溶解し、触媒量の 10% パラジウム/炭素を加え、系中を水素で置換し、終夜撹拌した。パラジウム/炭素を濾別した後、溶媒を留去して粗製物を得た。得られた粗製物 0.20 g、フェニル酢酸 0.14 g (0.99 mmol)、1-エチルー(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩塩 0.23 g (1.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 0.18 g (1.19 mmol) およびトリエチルアミン 0.21 ml (1.48 mmol) を塩化メチレン 3 ml に混合し、室温にて終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (35% ~ 45% 酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒) で精製し、表題化合物 0.26 g (0.80 mmol, 81%) を得た。

工程3 N-((2R)-2-[(2-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]-3-メチルブチル)-2-フェニルアセトアミドの合成

- 工程2で得られた tert-ブチル ((1R)-2-メチル-1-[(フェニルアセチル) アミノ] メチル} プロピル) カルバマート 0.24 g (0.75 mmol) を 4 規定塩化水素を含有するジオキサン溶液 3 ml に溶解し、室温にて 2 時間撹拌した。溶媒を留去して 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、および塩化

メチレンを加え、常法に従い後処理し、N-[(2R)-2-アミノ-3-メチルブチル]-2-フェニルアセトアミドの粗製物0.24gを得た。得られた粗製物40mg(0.18mmol)、工程1で得られた[2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール45mg(0.15mmol)、リン酸カリウム63mg(0.30mmol)およびエチレングリコール17μl(0.30mmol)を2-プロパノール1mlに溶解し、80℃で終夜加熱攪拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、精製工程Bを用いて精製することで表題化合物を10.6mg(0.027mmol, 18%)を得た。

実施例8 N-((2R)-2-[[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-3-メチルブチル)-2-フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩の合成(A-56)

実施例7工程2で得られたtert-ブチル[(1R)-1-(アミノメチル)-2-メチルプロピル]カルバマートの粗製物50mg(0.25mmol)およびフェニル酢酸から実施例1工程2と同様の方法でtert-ブチル((1R)-2-メチル-1-[[フェニルアセチル]アミノ]メチル)プロピルカルバマートの粗製物を得た。得られた粗製物を、4規定塩化水素を含有するジオキサン溶液5mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗製物、1-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン30μl(0.20mmol)および炭酸カリウム57mg(0.41mmol)をジメチルホルムアミド・水混合溶媒2.2mlに溶解し、40℃で終夜攪拌した。溶媒を留去した後常法に従い後処理し、N-((2R)-3-メチル-2-[[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ブチル)-2-フェニルアセトアミドの粗製物を得た。得られた粗製物をメタノール5mlに溶解し、触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、系中を水素置換した。室温にて終夜攪拌した後、触媒を濾別、溶媒を留去して精製工程Aで精製し、表題化合物10.1mg(0.020mmol, 8%)を得た。

化合物A-57~A-61は、実施例8において、フェニル酢酸の代わりに、

対応するカルボン酸を用いることで、実施例 8 (A-56) と同様に合成した。

実施例 9 {2- (シクロプロピルメチル) アミノ-5-トリフルオロメチル  
フェニルメタノールの合成 (E-1)}

工程 1 {2- (シクロプロピルカルボニル) アミノ-5-トリフルオロメチ  
ル} 安息香酸メチルの合成

15 実施例 7 工程 1 の中間体として得られた 2-アミノ-5- (トリフルオロメチ  
ル) 安息香酸メチル 0.20 g (0.91 mmol) を塩化メチレン 10 ml に  
溶解し、0℃でトリエチルアミン 0.25 ml (1.82 mmol) およびシク  
ロプロパンカルボン酸クロリド 0.11 g (1.1 mmol) を加えて室温で終  
10 夜撹拌した。常法に従い後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1  
0%~30%酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒) で精製し、表題化合物 0.10 g  
(0.35 mmol) を得た。

工程 2 {2- (シクロプロピルメチル) アミノ-5-トリフルオロメチル} フ  
ェニルメタノールの合成

15 工程 1 で得られた {2- (シクロプロピルカルボニル) アミノ-5-トリフル  
オロメチル} 安息香酸メチル 0.10 g (0.35 mmol) を THF 5 ml に  
溶解し、0℃で水素化アルミニウムリチウム 66 mg (1.74 mmol) を加  
えて室温で終夜撹拌した。水 0.066 ml、30%水酸化ナトリウム水溶液 0.  
066 ml、水 0.20 ml を順次加えた後、析出物を濾過、濾液を濃縮し、シ  
20 リカゲルカラムクロマトグラフィー (35%~45%酢酸エチル/ヘキサン混合  
溶媒) で精製することで表題化合物 7.4 mg (0.030 mmol, 9%) を  
得た。

化合物 E-2 は、実施例 9 工程 1 でシクロプロパンカルボン酸クロリドの代わ  
りに、対応する酸クロリドを用いることで、実施例 9 (E-1) と同様に合成  
25 成した。

実施例 10 1-プロピル-6- (トリフルオロメチル) -1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロキノリン-4-オール の合成 (E-3)

工程 1 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アゼチジン-2-オンの合成

- 3-ブロモプロパン酸クロリド 3.13 ml (31.0 mmol) および N, N-ジメチルアニリン 3.91 ml (31.0 mmol) を塩化メチレン 30 ml に溶解し、4-トリフルオロメチルアニリン 5 g (31.0 mmol) を 0℃ で滴下した後、室温で 2 時間撹拌した。反応液を常法に従い後処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を塩化メチレン/アセトニトリル (20/1) の混合溶媒 100 ml に溶解し、水酸化カリウム 2.28 g (40.6 mmol) およびテトラブチルアンモニウムプロミド 3.26 g (6.76 mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 4.6 g (21.4 mmol, 71%) を得た。

工程 2 6- (トリフルオロメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-オール の合成

- 1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アゼチジン-2-オン 2.3 g (10.7 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン 20 ml に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸 1 ml を 0℃ で加え、30 分間室温で撹拌した。反応液にトリエチルアミン 2.2 ml を加えた後、常法に従い後処理し、粗製物を得た。得られた粗製物をエタノール 10 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 0.81 g (21.4 mmol) を加え、4 時間撹拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 0.35 g (1.6 mmol, 15%) を得た。

工程 3 1-プロピル-6- (トリフルオロメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-オール の合成

- 工程 2 で得られた 6- (トリフルオロメチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-オール 30 mg (0.14 mmol) を塩化メチレン 2 ml に溶解し、プロピルアルデヒド 16 mg (0.28 mmol)、酢酸 20  $\mu$ l およ

び水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 5.9 mg (0.28 mmol) を加え、  
終夜撹拌した。溶媒を留去後、ODS を充填剤とする逆相高速液体クロマトグラ  
フィーに付し、トリフルオロ酢酸を 0.1% 含有する (v/v)、水とアセトニ  
トリルの混合溶液で溶出した。目的のフラクションに炭酸水素ナトリウム水溶液  
5 を加えた。アセトニトリルを減圧留去した後、残った水層を酢酸エチルで分配し、  
溶媒を濃縮乾固して表題化合物 10.4 mg (0.04 mmol, 29%) を得  
た。

化合物 E-4 ~ E-6 は、実施例 10 工程 3 でプロピルアルデヒドの代わりに、  
対応するアルデヒドを用いることで、実施例 10 (E-3) と同様にして合成し  
10 た。

実施例 11 N-[(1R)-2-メチル-1-(フェノキシメチル)プロピ  
ル]-4-(トリフルオロメチル)アニリンの合成 (H-1)

実施例 2 工程 1 で得られた化合物 (2R)-3-メチル-2-[[4-(ト  
リフルオロメチル)フェニル]アミノ]ブタン-1-オール (50 mg, 0.  
11 201 mmol)、フェノール (19 mg) およびトリフェニルホスフィン (6  
3 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、0℃ に冷却した後アゾジカ  
ルボン酸ジイソプロピル (0.13 ml) を滴下した。50℃ で終夜撹拌した後、  
精製工程 A を用い精製し、表題化合物 2.18 mg を得た。

化合物 H-2 は、実施例 11 (H-1) において、フェノールの代わりに、対  
20 応するアルコールを用いることで、実施例 11 (H-1) と同様にして合成した。

実施例 12 N-[(1R)-1-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-メチルプロ  
ピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリンの合成 (H-3)

水素化ナトリウム (10 mg) および実施例 2 工程 1 で得られた化合物 (2  
R)-3-メチル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ブ  
25 タン-1-オール (30 mg) をジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、続い  
てベンジルプロミド (0.052 ml) を加えた。50℃ で 3 時間撹拌した後、  
精製工程 A で精製し、表題化合物 37.5 mg を得た。

化合物H-4、H-5は、実施例12(H-3)において、ベンジルブロミドの代わりに、対応するハロゲン化物を用いることで、実施例12(H-3)と同様にして合成した。

- 実施例13 N-{(1R)-2-メチル-1-[(2-フェニルエトキシ)メチル]プロピル}-4-(トリフルオロメチル)アニリンの合成(H-6)

実施例2工程1で得られた化合物(2R)-3-メチル-2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}ブタン-1-オール(50mg, 0.201mmol)、フェネチルブロミド(0.22ml, 2.01mmol)および触媒量のテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩をベンゼン1mlおよび50%水酸化ナトリウム水溶液1mlの混合溶媒に加え、50℃で2日撹拌した。常法に従い後処理した後、精製工程Aで精製し、表題化合物を4.76mg得た。

#### 実施例14 化合物H-7の合成

実施例1工程1でD-バリンの代わりにシクロロイシンを用い、続いて実施例2工程1と同様の操作を行うことで合成した。

- 15 実施例15 化合物A-62~A-219の合成

実施例1工程1においてD-バリンの代わりに、対応するアミノ酸などを用い、又、実施例2工程2においてフェニル酢酸の代わりに、対応するカルボン酸を用いることで、実施例2(A-1)と同様にして合成した。

#### 実施例16 化合物A-220~A-224の合成

- 20 実施例4において、安息香酸の代わりに、対応するカルボン酸を用いることで、実施例4(A-47)と同様にして合成した。

#### 実施例17 化合物A-225の合成

- 25 実施例7工程3において、[2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールの代わりに、3-ジメチルアミノメチル-4-ヨードベンゾトリフルオリドを用いることで、実施例7(A-55)と同様にして合成した。

#### 実施例18 化合物B-9~B-12の合成

実施例6において、3-(2-ピリジル)アクリル酸の代わりに、対応するカ



ルボン酸を用いることで、実施例 6 (B-8) と同様にして合成した。

#### 実施例 19 化合物 C-44~C-59 の合成

- 実施例 1 工程 1 において D-バリンの代わりに、D-プロリンを用い、又、実施例 3 工程 2 においてベンジルアミンの代わりに、対応するアミンを用いることで、実施例 3 (C-40) と同様にして合成した。

#### 合成例 1 (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) 酢酸の合成

- 4-ピペリジン酢酸メチル 0.6 g (3.82 mmol) を塩化メチレン 20 ml に溶解し、アセトン 1 ml、酢酸 0.26 ml および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 1.21 g (5.73 mmol) を加えて室温で終夜撹拌した。
- 10 溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、粗製物を得た。得られた粗製物を 6 規定塩化水素水溶液に溶解し、80℃で終夜撹拌した。溶媒を留去して表題化合物を得た。本化合物は A-22 の合成に用いた。

#### 合成例 2 [4-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メタノール塩酸塩の合成

- 15 4-クロロ-3-ヒドロキシメチルピリジン (J. Med. Chem., 49 (13), 2832-2840, (2002)) 143 mg (1 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン 186 mg (1 mmol) およびトリエチルアミン 1 ml (7 mmol) をエタノール 3 ml に溶解し、ネジ付き試験管中、130℃で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、常法に従い後処理し、
- 20 粗製物を得た。得られた粗製物を 4 規定塩化水素を含有するジオキサン溶液 5 ml に溶解し、2 時間撹拌した。溶媒を留去し、表題化合物を得た。本化合物は C-22、C-37 の合成に用いた。

#### 合成例 3 4-(ピロリジン-1-イル)フェニル酢酸の合成

##### 工程 1 4-(ピロリジン-1-イル)フェニル酢酸メチルの合成

- 25 4-アミノフェニル酢酸メチル 0.4 g (2.4 mmol)、1,4-ジプロモブタン 0.29 ml (2.4 mmol) および炭酸カリウム 0.34 g (2.6 mmol) をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、80℃で終夜撹拌した。

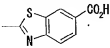
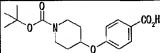
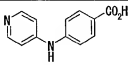

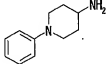
溶媒を留去した後、常法に従って後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ーで精製して表題化合物 0.13 g (0.59 mmol) を得た。

#### 工程 2 4-(ピロリジン-1-イル)フェニル酢酸の合成

工程 1 で得られた 4-(ピロリジン-1-イル)フェニル酢酸メチルを 0.1  
5 3 g (0.59 mmol) をテトラヒドロフラン 1.2 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 1.2 ml を加えて 5 時間攪拌した。1 規定塩化水素水溶液 1.2 ml を加えて中和した後、溶媒を留去し、表題化合物の粗製物を得た。得られた粗製物を用いて A-54 を合成した。

実施例合成にあたり使用した中間体のうち、入手困難であった化合物は、表 1  
10 に示す特許文献、または、非特許文献に基づいて合成した。

表 1

構造式	CAS No.	引用文献	実施例
	6941-28-2	Kishor R. Nivalkar, Synthetic Communication, 26(19), 3535-3542, (1996)	A-21
	162046-56-2	Sagi, Journal of Medicinal Chemistry, 46, 1845-1857, (2003)	A-26
	80028-43-9	R. Montgomery, Journal of Chemical Society, 1948, 237-242, (1948)	A-29
	209960-90-7	WO9828269	C-8
	63921-23-3	Viktor Hahn, Chemische Berichte, 74, 1658-1660, (1941)	C-18

以下、実施例記載の化合物構造と分析値を示す。T F Aはトリフルオロ酢酸を示す。なお記載の分析値は実測値である。

表 2-1

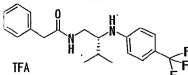
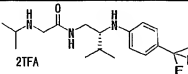
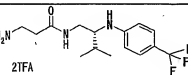
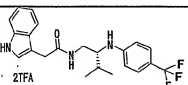
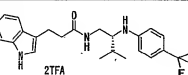
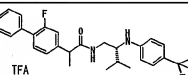
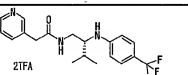
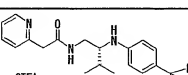
化合物番号	構造式	分析値
A-1	 <p>TFA</p>	MS(ESI) m/z 365(M+H)+
A-2	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 346(M+H)+
A-3	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 318(M+H)+
A-4	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 404(M+H)+
A-5	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 418(M+H)+
A-6	 <p>TFA</p>	MS(ESI) m/z 473(M+H)+
A-7	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 366(M+H)+
A-8	 <p>2TFA</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math>(300MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>=0.85-0.95(6H, m), 1.80-1.90(1H, m), 3.10-3.30(3H, m), 3.36(1H, m), 4.02(2H, s), 6.72(2H, d, J=8.7Hz), 7.29(2H, d, J=8.7), 7.84-7.94(2H, m), 8.45(1H, t, J=8.1Hz), 8.63(1H, m), 8.81(1H, d, J=5.1Hz).</p> <p>MS(ESI) m/z 366(M+H)+</p>

表 2 - 2

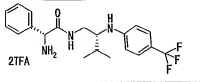
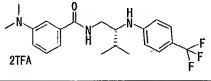
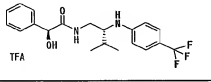
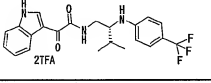
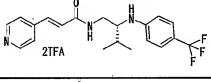
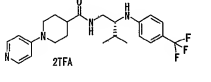
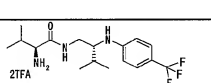
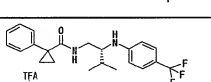
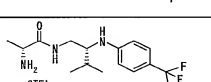
A-9	 2TFA	MS(ESI) m/z 380(M+H) <sup>+</sup>
A-10	 2TFA	MS(ESI) m/z 394(M+H) <sup>+</sup>
A-11	 TFA	MS(ESI) m/z 381(M+H) <sup>+</sup>
A-12	 2TFA	MS(ESI) m/z 418(M+H) <sup>+</sup>
A-13	 2TFA	MS(ESI) m/z 378(M+H) <sup>+</sup>
A-14	 2TFA	<sup>1</sup> H-NMR(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=0.82-0.95(6H, m), 1.40-1.55(2H, m), 1.65-1.85(3H, m), 2.40-2.50(1H, m), 3.20-3.20(5H, m), 3.36(1H, m), 4.10-4.17(2H, m), 6.72(2H, d, J=8.7Hz), 7.14(2H, d, J=7.5Hz), 7.29(2H, d, J=8.7), 8.02(1H, m), 8.18(2H, m). MS(ESI) m/z 435(M+H) <sup>+</sup>
A-15	 2TFA	MS(ESI) m/z 346(M+H) <sup>+</sup>
A-16	 TFA	MS(ESI) m/z 391(M+H) <sup>+</sup>
A-17	 2TFA	MS(ESI) m/z 318(M+H) <sup>+</sup>

表 2 - 3

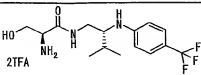
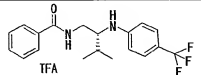
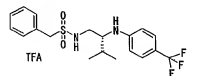
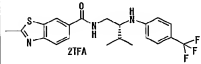
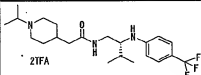
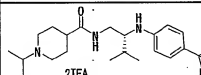
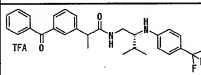
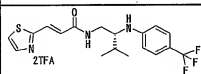
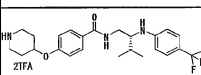
A-18		MS(ESI) m/z 334(M+H)+
A-19		MS(ESI) m/z 351(M+H)+
A-20		MS(ESI) m/z 401(M+H)+
A-21		MS(ESI) m/z 422(M+H)+
A-22		MS(ESI) m/z 414(M+H)+
A-23		MS(ESI) m/z 400(M+H)+
A-24		MS(ESI) m/z 483(M+H)+
A-25		MS(ESI) m/z 384(M+H)+
A-26		MS(ESI) m/z 450(M+H)+

表 2 - 4

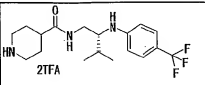
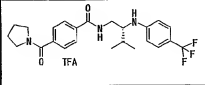
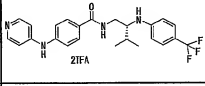
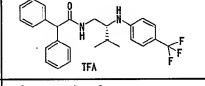
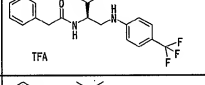
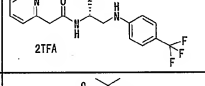
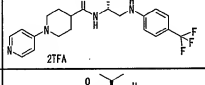
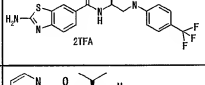
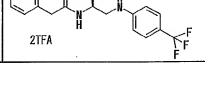
A-27		MS(ESI) m/z 358(M+H)+
A-28		MS(ESI) m/z 448(M+H)+
A-29		MS(ESI) m/z 443(M+H)+
A-30		MS(ESI) m/z 441(M+H)+
A-31		MS(ESI) m/z 365(M+H)+
A-32		MS(ESI) m/z 366(M+H)+
A-33		MS(ESI) m/z 435(M+H)+
A-34		MS(ESI) m/z 423(M+H)+
A-35		MS(ESI) m/z 366(M+H)+

表 2 - 5

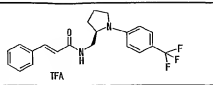
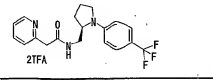
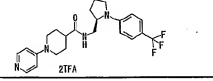
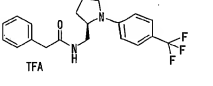
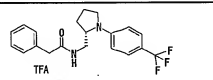
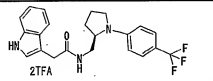
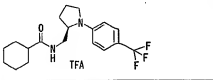
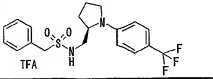
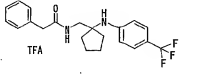
A-36		MS(ESI) m/z 375(M+H) <sup>+</sup>
A-37		MS(ESI) m/z 364(M+H) <sup>+</sup>
A-38		MS(ESI) m/z 433(M+H) <sup>+</sup>
A-39		<sup>1</sup> H-NMR(300MHz,CDCl <sub>3</sub> ) δ=1.70-1.77(2H, m), 1.93-1.97(2H, m), 3.02-3.17(2H, m), 3.32-3.38(1H, m), 3.46-3.54(1H, m), 3.57(2H, s), 3.93-3.99(1H, m), 5.50(1H, br), 6.70(2H, d, J=8.8Hz), 7.17-7.20(2H, m), 7.29-7.37(3H, m), 7.42(2H, d, J=8.8Hz). MS(ESI) m/z 363(M+H) <sup>+</sup>
A-40		MS(ESI) m/z 363(M+H) <sup>+</sup>
A-41		MS(ESI) m/z 402(M+H) <sup>+</sup>
A-42		MS(ESI) m/z 355(M+H) <sup>+</sup>
A-43		MS(ESI) m/z 399(M+H) <sup>+</sup>
A-44		MS(ESI) m/z 377(M+H) <sup>+</sup>



表 2 - 6

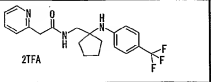
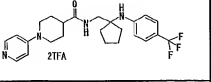
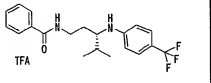
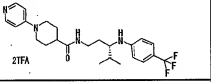
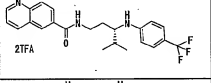
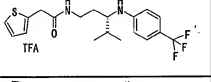
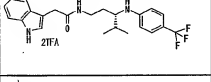
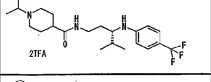
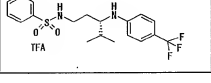
A-45	 2TFA	MS(ESI) m/z 378(M+H)+
A-46	 2TFA	MS(ESI) m/z 447(M+H)+
A-47	 TFA	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =0.85-0.95(6H, m), 1.50-1.63(1H, m), 1.76-1.90(2H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.30-3.40(2H, m), 6.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.29(2H, d, J=8.4), 7.39-7.52(3H, m), 7.79(2H, dd, J=8.1, 1.2Hz), 8.41(1H, m). MS(ESI) m/z 365(M+H)+
A-48	 2TFA	MS(ESI) m/z 449(M+H)+
A-49	 2TFA	MS(ESI) m/z 416(M+H)+
A-50	 TFA	MS(ESI) m/z 385(M+H)+
A-51	 2TFA	MS(ESI) m/z 418(M+H)+
A-52	 2TFA	MS(ESI) m/z 414(M+H)+
A-53	 TFA	MS(ESI) m/z 401(M+H)+



表 2 - 8

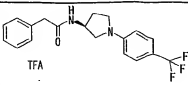
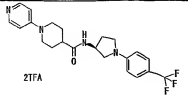
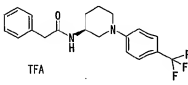
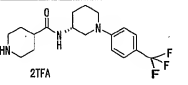
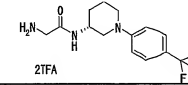
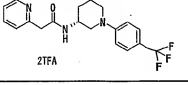
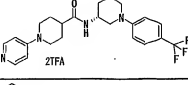
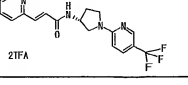
B-1	 <p>TFA</p>	MS(ESI) m/z 349(M+H)+
B-2	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 419(M+H)+
B-3	 <p>TFA</p>	<sup>1</sup> H-NMR(300MHz,ODCl <sub>3</sub> ) δ=1.50-1.83(4H, m), 3.06(1H, dd, J=6.5Hz, J=12.6Hz), 3.17(2H, t, J=5.4Hz), 3.36(1H, dd, J=3.2Hz, J=12.6Hz), 3.57(2H, s), 4.07-4.16(1H, m), 5.64(1H, br), 6.84(2H, d, J=8.9Hz), 7.19-7.21(2H, m), 7.27-7.34(3H, m), 7.44(2H, d, J=8.9Hz). MS(ESI) m/z 363(M+H)+
B-4	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 356(M+H)+
B-5	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 302(M+H)+
B-6	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 364(M+H)+
B-7	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 433(M+H)+
B-8	 <p>2TFA</p>	MS(ESI) m/z 363(M+H)+

表 2-9

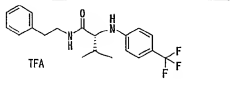
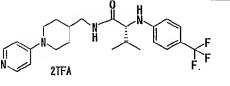
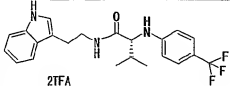
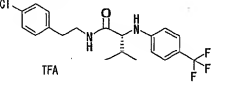
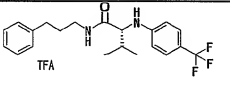
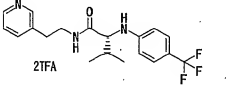
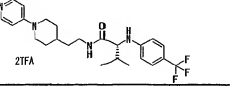
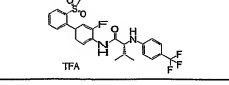
C-1		MS(ESI) m/z 365(M+H)+
C-2		MS(ESI) m/z 435(M+H)+
C-3		MS(ESI) m/z 404(M+H)+
C-4		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =0.83(3H, d, J=6.9Hz), 0.90(3H, d, J=6.9Hz), 1.90-1.95(1H, m), 2.60-2.70(2H, m), 3.25-3.30(2H, m), 3.49(1H, d, J=7.5Hz), 6.66(2H, d, J=8.7), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.23(2H, d, J=8.7Hz), 7.32(2H, d, J=8.7Hz), 8.01(1H, m). MS(ESI) m/z 399M+H)+
C-5		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =0.83-0.99(6H, m), 1.55-1.65(2H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.40-2.50(2H, m), 3.00-3.10(2H, m), 3.54(2H, d, J=7.8Hz), 6.73(2H, d, J=8.7), 7.08(2H, d, J=6.6Hz), 7.23(2H, d, J=6.6Hz), 7.33(2H, d, J=8.7Hz), 8.07(1H, m). MS(ESI) m/z 379M+H)+
C-6		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =0.80(3H, d, J=6.6Hz), 0.87(3H, d, J=6.6Hz), 1.86-1.96(1H, m), 2.89(2H, t, J=6.3Hz), 2.95-3.10(1H, m), 3.35-3.55(3H, m), 6.64(2H, d, J=8.7), 7.31(2H, d, J=8.7Hz), 7.77(1H, m), 8.16(1H, m), 8.23(1H, d, J=7.2Hz), 8.69(1H, m), 8.73(1H, s). MS(ESI) m/z 366M+H)+
C-7		MS(ESI) m/z 449(M+H)+
C-8		MS(ESI) m/z 509(M+H)+

表 2-10

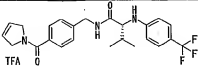
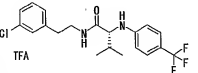
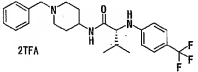
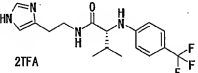
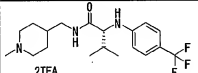
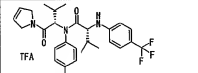
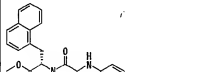
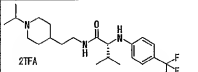
C-9		MS(ESI) m/z 446(M+H)+
C-10		MS(ESI) m/z 399(M+H)+
C-11		MS(ESI) m/z 434(M+H)+
C-12		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =0.84(3H, d, J=6.9Hz), 0.90(3H, d, J=6.9Hz), 1.90-2.00(1H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.48(1H, m), 6.66(2H, d, J=7.8Hz), 7.33(4H, m), 8.20(1H, m), 8.95(1H, s). MS(ESI) m/z 355(M+H)+
C-13		MS(ESI) m/z 372(M+H)+
C-14		MS(ESI) m/z 556(M+H)+
C-15		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =0.65(3H, d, J=6.6Hz), 0.80(3H, d, J=6.6Hz), 1.83(1H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.45-3.60(4H, m), 4.63(1H, m), 6.26(1H, d, J=8.1Hz), 6.67(2H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.30(4H, m), 7.45-7.60(2H, m), 7.73(1H, m), 7.89(1H, d, J=6.9Hz), 8.03(1H, d, J=7.8Hz), 8.54(1H, m). MS(ESI) m/z 473(M+H)+
C-16		MS(ESI) m/z 414(M+H)+



表 2 - 1 2

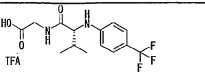
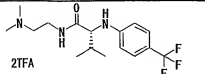
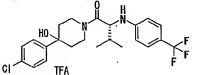
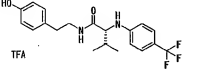
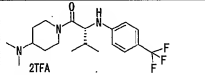
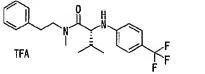
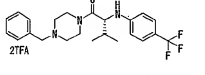
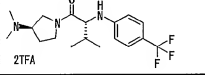
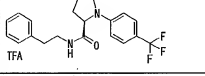
C-26	 TFA	MS(ESI) m/z 319(M+H)+
C-27	 2TFA	MS(ESI) m/z 332(M+H)+
C-28	 TFA	MS(ESI) m/z 455(M+H)+
C-29	 TFA	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ =0.95(3H, d, J=6.9Hz), 1.01(3H, d, J=6.9Hz), 2.33(1H, m), 2.67(2H, m), 3.42(1H, m), 3.58(2H, m), 4.15(1H, m), 5.24(1H, m), 6.47(1H, m), 6.57(2H, d, J=8.7Hz), 6.65(2H, d, J=9.0Hz), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 7.42(2H, d, J=8.0Hz). MS(ESI) m/z 381(M+H)+
C-30	 2TFA	MS(ESI) m/z 372(M+H)+
C-31	 TFA	MS(ESI) m/z 379(M+H)+
C-32	 2TFA	MS(ESI) m/z 420(M+H)+
C-33	 2TFA	MS(ESI) m/z 358(M+H)+
C-34	 TFA	MS(ESI) m/z 363(M+H)+

表 2-13

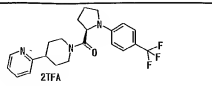
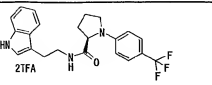
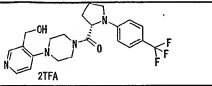
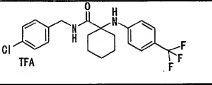
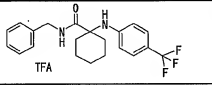
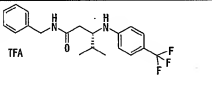
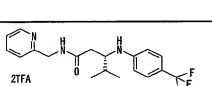
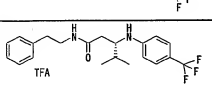
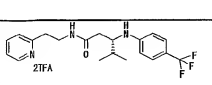
C-35		MS(ESI) m/z 404(M+H)+
C-36		MS(ESI) m/z 402(M+H)+
C-37		MS(ESI) m/z 435(M+H)+
C-38		MS(ESI) m/z 411(M+H)+
C-39		MS(ESI) m/z 377(M+H)+
C-40		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =0.86(3H, t, J=6.9Hz), 0.90(3H, d, J=6.9Hz), 1.75-1.85(1H, m), 2.20-2.40(2H, m), 3.75(1H, m), 4.21(2H, t, J=6.0Hz), 6.10(1H, m), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.10-7.20(5H, m), 7.31(2H, d, J=8.7Hz), 8.28(1H, m). MS(ESI) m/z 365(M+H)+
C-41		MS(ESI) m/z 366(M+H)+
C-42		MS(ESI) m/z 379(M+H)+
C-43		MS(ESI) m/z 380(M+H)+



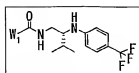
表 2-1 4

E-1		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 0.22(2H, m), 0.45(2H, m), 1.05-1.10(1H, m), 2.30(2H, t, J=6.3Hz), 4.43(2H, d, J=5.7Hz), 5.29(1H, t, J=5.7Hz), 5.68(1H, m), 6.67(1H, d, J=9.6Hz), 7.34-7.40(2H, m). MS(ESI) m/z 246(M+H)+
E-2		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ = 1.31(3H, t, J=6.9Hz), 3.22(2H, q, J=6.9Hz), 4.66(2H, s), 6.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.27(1H, d, J=2.4Hz), 7.44(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz). MS(ESI) m/z 220(M+H)+
E-3		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.48-1.58(2H, m), 1.81(2H, q, J=7.2Hz), 3.10-3.40(4H, m), 4.53(1H, q, J=4.5Hz), 5.27(1H, d, J=4.8Hz), 6.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz). MS(ESI) m/z 260(M+H)+
E-4		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.47(2H, m), 1.63-1.53(2H, m), 3.20-3.40(4H, m), 4.53(1H, q, J=4.8Hz), 5.26(1H, d, J=5.4Hz), 6.65(1H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.37(1H, d, J=2.1Hz). MS(ESI) m/z 274(M+H)+
E-5		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.78-1.83(4H, m), 2.62(2H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.40(4H, m), 4.52(1H, m), 5.26(1H, d, J=4.8Hz), 6.59(1H, d, J=9.0Hz), 7.16-7.33(6H, m), 7.37(1H, s). MS(ESI) m/z 336(M+H)+
E-6		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ = 1.17(3H, t, J=6.9Hz), 1.81(1H, brs), 3.16-3.24(1H, m), 3.39(2H, q, J=6.9Hz), 3.42-3.58(1H, m), 4.74(1H, brs), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.43(1H, d, J=1.8Hz). MS(ESI) m/z 246(M+H)+

以下の表において構造式中、記号X1、X2およびX3は結合部位を示す。また、[M+H]<sup>+</sup>は質量分析 (MS(ESI)) の実測値である。

- 5 また下記表中の実施例化合物には、最終的な精製工程として精製工程Aを採用したものがあるため、トリフルオロ酢酸塩であるものが含まれるが、表中、塩の記載は省略した。





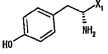







表 2-15



化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-62		366
A-63		378
A-64		352
A-65		352
A-66		352
A-67		378
A-68		448
A-69		371
A-70		402
A-71		402
A-72		379
A-73		377

化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-74		394
A-75		304
A-76		366
A-77		366
A-78		390
A-79		380
A-80		399
A-81		383
A-82		383
A-83		367
A-84		390
A-85		380

表 2 - 1 6

化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-86		371
A-87		394
A-88		384
A-89		394
A-90		410
A-91		381
A-92		318
A-93		304
A-94		418
A-95		408
A-96		421
A-97		409




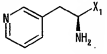
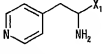
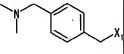
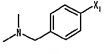




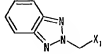




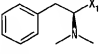
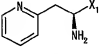





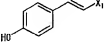
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-98		353
A-99		340
A-100		419
A-101		395
A-102		395
A-103		422
A-104		408
A-105		434
A-106		407
A-107		420
A-108		406
A-109		406

表 2-17

化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-110		404
A-111		405
A-112		420
A-113		408
A-114		422
A-115		395
A-116		422
A-117		438
A-118		408
A-119		357
A-120		407
A-121		393

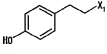
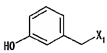
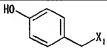



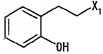
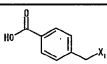
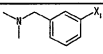



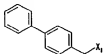
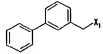

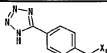

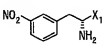
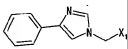

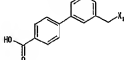
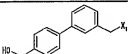
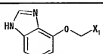
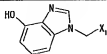
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-122		395
A-123		381
A-124		381
A-125		393
A-126		357
A-127		357
A-128		395
A-129		409
A-130		408
A-131		467
A-132		406
A-133		406

表 2-18

化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-134		441
A-135		441
A-136		419
A-137		433
A-138		436
A-139		439
A-140		431
A-141		449
A-142		485
A-143		471
A-144		421
A-145		421




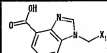



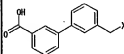
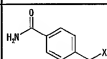
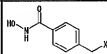
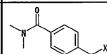
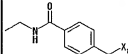
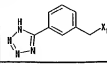

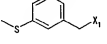
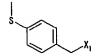
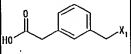
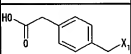


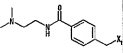
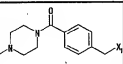
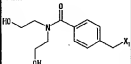
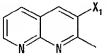
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-146		409
A-147		360
A-148		407
A-149		449
A-150		449
A-151		463
A-152		463
A-153		485
A-154		408
A-155		424
A-156		436
A-157		436

表 2-19

化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-158		433
A-159		461
A-160		411
A-161		411
A-162		423
A-163		423
A-164		450
A-165		450
A-166		479
A-167		491
A-168		496
A-169		417




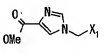

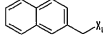



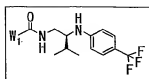
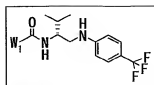
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-170		421
A-171		431
A-172		431
A-173		413
A-174		415
A-175		415
A-176		431
A-177		435
A-178		421

表 2-2 0



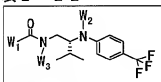
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-179		366
A-180		366
A-181		366
A-182		435

表 2-2 1



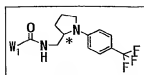
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-183		365

表 2-2 2



化合物番号	W1	W2	W3	[M+H] <sup>+</sup>
A-184		$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{X}_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{X}_3 \\   \\ \text{H} \end{matrix}$	379
A-185		$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{X}_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{X}_3 \\   \\ \text{H} \end{matrix}$	422
A-186		$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{X}_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{X}_3 \\   \\ \text{H} \end{matrix}$	418
A-187		$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{X}_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{X}_3 \\   \\ \text{H} \end{matrix}$	380
A-188		$\begin{matrix} \text{H} \\   \\ \text{X}_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{X}_3 \\   \\ \text{Me} \end{matrix}$	379

表 2 - 2 3

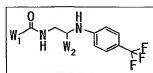


化合物番号	W1	*炭素の 立体配置	[M++] <sup>+</sup>
A-189		R	349
A-190		R	377
A-191		R	350
A-192		R	356
A-193		R	417
A-194		R	406
A-195		R	406
A-196		R	400
A-197		R	364
A-198		R	364
A-199		R	412

化合物番号	W1	*炭素の 立体配置	[M++] <sup>+</sup>
A-200		S	433
A-201		S	364



表 2-2 4

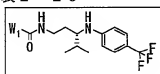


化合物番号	W1	W2	[M+H] <sup>+</sup>
A-202			380
A-203			413
A-204			414
A-205			429
A-206			481
A-207			405
A-208			467
A-209			397
A-210			436
A-211			379
A-212			422
A-213			428

表 2 - 2 5

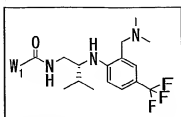
化合物番号	W1	W2	[M+H] <sup>+</sup>
A-214			414
A-215			449
A-216			418
A-217			423
A-218			422
A-219			447

表 2 - 2 6



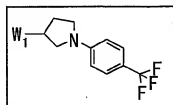
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-220		379
A-221		380
A-222		422
A-223		422
A-224		422

表 2-27



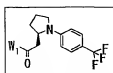
化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
A-225		422

表 2-28



化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
B-9		351
B-10		350
B-11		351
B-12		420

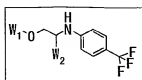
表 2 - 2 9



化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
C-44		377
C-45		363
C-46		378
C-47		364
C-48		407
C-49		364
C-50		364
C-51		420
C-52		452
C-53		434
C-54		434
C-55		384

化合物番号	W1	[M+H] <sup>+</sup>
C-56		434
C-57		433
C-58		419
C-59		445

表 2-30



化合物番号	W1	W2	[M+H] <sup>+</sup>
H-1			324
H-2			375
H-3			338
H-4			368
H-5			372
H-6			352
H-7	H-X <sub>1</sub>		260

### 試験例 1 組織型カリクレイン阻害活性の測定

ヒト活性化組織型カリクレイン (発現および精製は Angermann の方法

- 5 (A. Angermann et al., Eur. J. Biochem., 206, 225-233 (1992)) を参考に行った。すなわち、ヒト膵臓カリクレイン遺伝子 (D. Fukuchima et al, Biochemistry, 24, 8037-8043 (1985)) の C 末端側に 6 残基の Histidine を付加した遺伝子を作成し、バキュロウイルス-昆虫細胞 (Sf21)
- 10 を用いたシステムにより組織型プロカリクレインの発現を行い、培養上清からニ

- ッケルキレートカラム (N i-NTA、キアゲン社) 精製、TPCKトリプシン消化、さらにニッケルキレートカラム精製を行うことによって精製ヒト組織カリクレインを得た) をアッセイバッファー (0. 2M NaCl、0. 02% Tween 20、および0. 1% PEG 6000含有 100mM トリス-塩酸塩緩衝液 (pH 8. 4)) で、0. 0625  $\mu$ g/mL に調整した溶液 100  $\mu$ L に、
- 5 目的の濃度に調整した評価化合物のアッセイバッファー (2% DMSO 含有) 溶液 50  $\mu$ L を加え 37℃ で 10 分間インキュベートした。次いで、D-バシリル-L-ロイシル-L-アルギニル-p-ニトロアニリド塩酸塩 (BACHEM AG) をアッセイバッファーで調整した 4mM の溶液 50  $\mu$ L を加え、吸光度を測定し、反応速度を求めた。評価化合物の代わりに DMSO 溶液 50  $\mu$ L を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は、Benchmark Plus Microplate Reader (BIO RAD) を用い、405nm の波長において 60 秒間隔で 90 分間測定した。評価化合物無添加時の活性化組織型カリクレイン活性 (初速度) を 50% 阻害するとき、評価化合物濃度の負の対
- 10 数値を求め (pIC<sub>50</sub> と略す)、活性化組織型カリクレイン阻害活性の指標とした。代表的な化合物の活性化組織型カリクレイン阻害活性を表 3 に示す。
- 15

表 3

化合物番号	pIC50	化合物番号	pIC50
A-1	7.66	A-48	7.33
A-3	7.59	A-49	7.33
A-4	7.53	A-50	6.97
A-5	7.30	A-51	6.89
A-6	7.24	A-52	6.82
A-7	7.07	A-55	7.70
A-8	7.04	A-56	7.30
A-9	6.99	A-57	7.44
A-10	6.84	A-58	7.31
A-11	6.80	A-59	7.08
A-12	6.79	A-60	6.87
A-13	6.75	B-2	6.69
A-14	6.74	C-40	7.19
A-15	6.74	C-41	6.52
A-16	6.58	C-42	6.89
A-17	6.53	C-43	7.04
A-18	6.51	E-2	6.95
A-39	7.38	E-3	6.61
A-40	6.61	E-4	6.59
A-41	6.68	E-6	6.60
A-47	6.68		

### 試験例 2 酢酸ライジングモデルでの薬効評価

酢酸ライジングモデルは、European Journal of Pharmacology 352, 47-52 (1998) の方法に準じて行った。すなわち、ICR系雄性マウス（株）日本チャールスリバー）に、0.5 (w/v) %トラガカントゴム溶液で目的の濃度になるように調整した評価化合物の溶液を5 mL/kgで経口投与し、60分後に生理食塩液を用いて調整した0.9%酢酸溶液を5 mL/kgで腹腔内投与した。0.9%酢酸溶液投与後5分から20分後までの15分間のライジング回数を数え、評価化合物のライジング回数とした。評価化合物の代わりに0.5 (w/v) %トラガカントゴム (TG) 溶液を5 mL/kgで経口投与した個体をコントロールとした。抑制率 (%) は、コントロール群の平均値を100%としたときの相対値から各個体の相対値を差し引いた抑制率で算出した。代表的な化合物の酢酸ライジング抑制結果を表4に示す。なお、参考例として、評価化合物の代わりに、陽性対照薬であ

るインドメタシンを経口投与した場合の値を示す。データは、平均値±標準誤差で表し、有意差検定は、ダネットのt検定を用い、TGコントロール群に対してそれぞれ $P < 0.05$ および $P < 0.01$ で統計的に有意な場合に、\*および\*\*で表中に記載した。

5 表4

本発明化合物の酢酸ライジング抑制効果

処置	投与量 (経口)	抑制率 (%)
コントロール (0.5 (w/v) %TG溶液)	—	0 ± 8.0
化合物E-6	3 mg/kg	58.7 ± 7.0**
	10 mg/kg	58.7 ± 5.8**
	30 mg/kg	64.9 ± 8.3**
化合物A-8	3 mg/kg	33.7 ± 10.1*
	10 mg/kg	52.7 ± 7.5**
	30 mg/kg	63.5 ± 6.6**
インドメタシン (ポジティブコントロール)	10 mg/kg	64.1 ± 10.8**

### 試験例3 DSS誘発腸炎モデルでの薬効評価

デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発腸炎モデルは、Gastroenterology 98, 694-702 (1990) およびCytokine 11, 890-896 (1998) の方法を一部変更して行った。すなわち、CBA系雌性マウス ((株) 日本チャールスリバー) に、5 (w/v) %DSS (Sigma社製、MW5,000) 溶液を一定期間自由飲水させることで腸炎を惹起した。評価化合物は、0.5 (w/v) %トラガカントゴム (TG) 溶液で目的の濃度になるように調整した溶液を5 mL/kgで経口投与した。剖検時には大腸の長さおよび重量等を評価し、炎症性腸炎の発症の指標とした。評価化合物の代わりに0.5 (w/v) %TG溶液を5 mL/kgで経口投与した個体をコントロールとした。大腸長さおよび大腸重量は、無処置群の平均値を100%としたときの相対値で表した。代表的な化合物のDSS誘発腸炎モデルでの抑制結果を表5に示す。なお、参考例として、評価化合物の代わりに、陽性対照



薬であるサラゾスルファピリジンを経口投与した場合の値を示す。データは、平均値±標準誤差で表し、有意差検定は、ダネットのt検定を用い、TGコントロール群に対してそれぞれ $P < 0.05$ および $P < 0.01$ で統計学的に有意な場合に、\*および\*\*で表中に記載した。

5 表 5

本発明化合物のDSS腸炎改善効果

処置	投与量 (経口)	大腸長さ (%)	大腸重量 (%)
無処置	—	100.0 ± 1.3	100.0 ± 2.8
コントロール (0.5(w/v) %TG 溶液)	—	72.4 ± 1.1	146.3 ± 4.2
化合物E-6	10 mg / kg	85.2 ± 2.4**	117.5 ± 5.1**
	30 mg / kg	87.9 ± 2.0**	110.7 ± 4.1**
化合物A-8	10 mg / kg	80.4 ± 1.8**	130.5 ± 5.28**
サラゾスルファピリジン (本発明のコントロール)	200 mg / kg	78.1 ± 1.5*	123.0 ± 1.9**

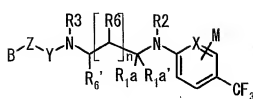
### 産業上の利用可能性

- 本発明のアニン誘導体またはその塩は、キニノゲナーゼ活性阻害作用を有し、
- 10 キニノゲナーゼの阻害が有効であると考えられる各種疾患（消化管疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患、疼痛、浮腫性疾患、細胞増殖性疾患、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、肺炎、喘息等）の予防または治療剤として有効である。

- 本願は日本で出願された特願2004-107368を基礎としており、その
- 15 内容は本明細書中に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

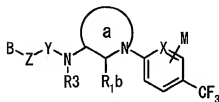
1. 一般式 (A)、(B)、(C) のいずれかで表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



(A)



(C)



(B)

5. {式中、

Xは、炭素原子または窒素原子を示し；

Mは水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-CH(ORa)(ORa')$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCONRaRa'$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCOCOC_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mPO(ORa)(ORa')$  のいずれかを示し（ここで、mは0～2の整数を示し、Ra、Ra'は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）；

Zは単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(O)-$  のいずれかを示し（ここで、Rb、Rb'は、独立して水

15 素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有しても

- よいアラルキル基、 $-QR10$ のいずれかを示し（ここで、 $Q$ は $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR11-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR11-$ 、 $-S(O)_pNH-$ 、 $-S(O)_pNR11-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR11C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_p-$ 、 $-R11S(O)_p-$ のいずれかを示し（ここで、 $p$ は0～2の整数を示し、 $R10$ および $R11$ は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、また $R10$ および $R11$ は結合して環を形成してもよい)）；

$B$ は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式(D)で表される基のいずれかを示し；



(D)

- (式中、環 $b$ はシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、 $R4$ および $R5$ は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-Q'R20$ のいずれかを示し（ここで、 $Q'$ は $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR21-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C$

(=O)NR<sub>2</sub>1-, -S(O)<sub>p</sub>·NH-, -S(O)<sub>p</sub>·NR<sub>2</sub>1-, -NH  
C(=O)-, -NR<sub>2</sub>1C(=O)-, -NHS(O)<sub>p</sub>·-, -NR<sub>2</sub>1S  
(O)<sub>p</sub>·-, のいずれかを示し(ここでp'は0~2の整数を示し、R<sub>2</sub>0およびR<sub>2</sub>1は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有

- 5 してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、アシル基、ヒドロキシル基のいずれかを示し、また、R<sub>2</sub>0およびR<sub>2</sub>1は結合して環を形成してもよい));

R<sub>3</sub>は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基のいずれかを示し、あるいはR<sub>3</sub>はBと結合して、ヒドロキシ基、アルキルアミノ基、アシル基、置換基を有してもよいヘテロ環基および置換基を有してもよいアリール基から選ばれる置換基で置換されていてもよい含窒素

- 15 5~6員環(窒素原子以外にさらにヘテロ原子を環中に含んでもよい)を形成してもよく;

式(A)において、

Yは、-C(O)-または-SO<sub>2</sub>-を示し;

R<sub>1a</sub>およびR<sub>1a'</sub>は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し、またR<sub>1a</sub>とR<sub>1a'</sub>は、結合して置換基を有してもよい3~6員環(環中にヘテロ原子を含んでもよい)を形成してもよく;

R<sub>2</sub>は、水素原子または低級アルキル基を示し(ここで、R<sub>1a</sub>(またはR<sub>1a'</sub>)とR<sub>2</sub>は、結合して置換基を有してもよい5~6員環(環中にヘテロ原子を含んでもよい)を形成してもよく);

nは、0または1を示し;

R<sub>6</sub>およびR<sub>6'</sub>は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、

アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し；

式 (B) において、

Y は、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  を示し；

R 1 b は、水素原子または低級アルキル基を示し、

- 5 環 a は、置換基を有してもよい含窒素 5～6 員環（窒素原子以外にさらに環中にヘテロ原子を含んでもよい）を示し；

式 (C) において、

R 1 c および R 1 c' は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し、R 1 c と R 1 c' は、結合

- 10 して置換基を有してもよい 3～6 員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく；

R 2 は、水素原子または低級アルキル基を示し（ここで、R 1 c（または R 1 c'）と R 2 は、結合して置換基を有してもよい 5～6 員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく）；

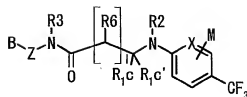
- 15 1 は、0 または 1 を示し；

R 6 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す。}

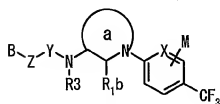
2. 一般式 (A)、(B)、(C) のいずれかで表される請求項 1 記載の化合物または  
20 はその医薬的に許容され得る塩。



(A)



(C)



(B)

{式中、

Xは、炭素原子または窒素原子を示し；

Mは水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-CH(ORa)(ORa')$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCONRaRa'$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCOCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mPO(ORa)(ORa')$ のいずれかを示し（ここで、mは0～2の整数を示し、Ra、Ra'は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）；

- 10 Zは単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')-$ 、 $-CH=CH-$ のいずれかを示し（ここで、Rb、Rb'は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-QR10$ のいずれかを示し（ここで、Qは $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR11-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR11-$ 、 $-S(O)_pNH-$ 、 $-S$

- (O)<sub>p</sub>NR11-, -NHC(=O)-, -NR11C(=O)-, -NHS(O)<sub>p</sub>-, -R11S(O)<sub>p</sub>-のいずれかを示し(ここで、pは0~2の整数を示し、R10およびR11は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、アシル基のいずれかを示し、またR10およびR11は結合して環を形成してもよい);
- 10 Bは、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式(D)で表される基のいずれかを示し;



(D)

- (式中、環bはシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、R4およびR5は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、-Q'R20のいずれかを示し(ここで、Q'は-O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>O-, -NH-, -NR21-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR21-, -S(O)<sub>p</sub>NH-, -S(O)<sub>p</sub>NR21-, -NHC(=O)-, -NR21C(=O)-, -NHS(O)<sub>p</sub>-, -NR21S(O)<sub>p</sub>-のいずれかを示し(ここでp'は0~2の整数を示し、R20および
- 15
- 20

び R 2 1 は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、また、R 2 0 および R 2 1 は結合して環を形成してもよい))) ;

R 3 は、水素原子または低級アルキル基のいずれかを示し ;

式 (A) において、

10 Y は、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  を示し ;

R 1 a および R 1 a' は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、また R 1 a と R 1 a' は、結合して置換基を有してもよい 3 ~ 6 員環 (環中にヘテロ原子を含んでもよい) を形成してもよく ;

15 R 2 は、水素原子または低級アルキル基を示し (ここで、R 1 a (または R 1 a' ) と R 2 は、結合して置換基を有してもよい 5 ~ 6 員環 (環中にヘテロ原子を含んでもよい) を形成してもよく) ;

n は、0 または 1 を示し ;

R 6 および R 6' は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し ;

20 式 (B) において、

Y は、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  を示し ;

R 1 b は、水素原子または低級アルキル基を示し ;

環 a は、置換基を有してもよい含窒素 5 ~ 6 員環 (窒素原子以外にさらに環中にヘテロ原子を含んでもよい) を示し ;

25 式 (C) において、

R 1 c および R 1 c' は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、R 1 c と R 1 c' は、結合して置換基を有してもよい 3 ~ 6 員



環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく；

R 2 は、水素原子または低級アルキル基を示し（ここで、R 1 c（またはR 1 c'）とR 2は、結合して置換基を有してもよい5～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよく）；

5 1 は、0 または 1 を示し；

R 6 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す。}

3. X が炭素原子である、請求項 2 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

4. B が一般式 (D) で表される基である、請求項 2 または 3 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

15 5. M が水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$  のいずれかを示す（ここで、m は 0～2 の整数を示し、Ra および Ra' は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）、請求項 2～4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

20

6. 一般式 (A) で表される請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

7. B が一般式 (D) で表される基である、請求項 6 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

25

8. X が炭素原子で、n は 0 を示し、R 2、R 3、R 6 および R 6' は独立して、

水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す請求項 6 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

9. M が水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基のいずれ  
5 かを示す請求項 6 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

10. Y が  $-C(O)-$  を示す請求項 6 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

- 10 11. Z が単結合または  $-CH(Rb)-$  を示す請求項 6 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

12. R1a および R1a' が独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、また R1a と R1a' は、結合して置換基を有してもよい  
15 3～6 員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよい請求項 6 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

13. B が一般式 (D) で表される基で、環 b がフェニル基、ピリジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す請求項 6 記載の化合物または  
20 その医薬的に許容され得る塩。

14. X が炭素原子で、n は 0 を示し、R2、R3、R6 および R6' は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す請求項 7 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

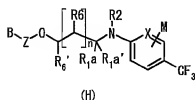
25

15. M が水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基のいずれかを示す請求項 14 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

16. Bが一般式 (D) で表される基で、環bがフェニル基、ピリジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す請求項15記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

5

17. 一般式 (H) で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



{式中、

Xは、炭素原子または窒素原子を示し；

- 10 Mは水素原子、ハロゲノ基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $-(CH_2)_mORa$ 、 $-CH(ORa)(ORa')$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCONRaRa'$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mCOCO_2Ra$ 、 $-(CH_2)_mPO(ORa)(ORa')$ のいずれかを示し（ここで、mは0～2の整数を示し、Ra、Ra'は独立して水素原子または低級アルキル基を示す）；

- Zは単結合、 $-CH(Rb)-$ 、 $-CH(Rb)-CH(Rb')-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(O)-$ のいずれかを示し（ここで、Rb、Rb'は、独立して水素原子、ハロゲノ基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいシクロアラルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アラルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-QR1O$ のいずれかを示し（ここで、Qは $-O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_pO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR11-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-$

- C(=O)O-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR<sub>11</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>NH-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>11</sub>-, -NHC(=O)-, -NR<sub>11</sub>C(=O)-, -NHS(O)<sub>p</sub>-, -R<sub>11</sub>S(O)<sub>p</sub>-のいずれかを示し(ここで、pは0~2の整数を示し、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、またR<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は結合して環を形成してもよい));

Bは、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式(D)で表される基のいずれかを示し;



(D)

- (式中、環bはシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、-Q'R<sub>20</sub>のいずれかを示し(ここで、Q'は-O-, -S(O)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>O-, -NH-, -NR<sub>21</sub>-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -C(=O)NR<sub>21</sub>-, -S(O)<sub>p</sub>NH-, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>21</sub>-, -NHC(=O)-, -NR<sub>21</sub>C(=O)-, -NHS(O)<sub>p</sub>-, -NR<sub>21</sub>S

(O)<sub>p</sub>, ーのいずれかを示し(ここでp'は0~2の整数を示し、R20およびR21は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基、ヒドロキシル基のいずれかを示し、また、R20およびR21は結合して環を形成してもよい));

R1aおよびR1a'は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアリール基を示し、またR1aとR1a'は、結合して置換基を有してもよい3~6員環(環中にヘテロ原子を含んでもよい)を形成してもよく;

R2は、水素原子または低級アルキル基を示し(ここで、R1a(またはR1a')とR2は、結合して置換基を有してもよい5~6員環(環中にヘテロ原子を含んでもよい)を形成してもよく);

nは、0または1を示し;

R6およびR6'は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す。}

18. Xが炭素原子で、Bが一般式(D)で表される基である、請求項17記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

19. Mが水素原子、ハロゲン基、置換基を有してもよい低級アルキル基、 $(CH_2)_mORa$ 、 $-(CH_2)_mNRaRa'$ 、 $-(CH_2)_mCO_2Ra$ 、 $-CH=CHCO_2Ra$ のいずれかを示す(ここで、mは0~2の整数を示し、RaおよびRa'は独立して水素原子または低級アルキル基を示す)、請求項17または18に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

20. Bが一般式(D)で表される基で、環bがフェニル基、ピリジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す請求項19記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

5

21. R1a および R1a' が独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、また R1a と R1a' は、結合して置換基を有してもよい3～6員環（環中にヘテロ原子を含んでもよい）を形成してもよい請求項20記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

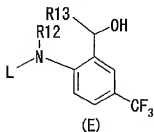
10

22. nは0を示し、R2、R6およびR6' は独立して、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、Zは—CH(Rb)—または—CH(Rb)—CH(Rb')—を示す請求項21記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

15

23. Bが一般式(D)で表される基で、環bがフェニル基、ピリジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基のいずれかを示す請求項22記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

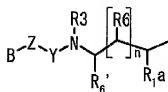
20 24. 一般式(E)で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



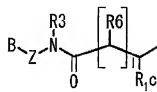
{式中、R12は水素原子または低級アルキル基を示し、R13は水素原子を示す(ここでR12とR13は隣り合う窒素原子および炭素原子と一緒に、ハロゲン基、低級アルキル基およびアルコキシカルボニル基から選ばれる1また

は2の置換基で置換されていてもよいピペリジン環を形成してもよい)；

Lは、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアララルキル基、一般式 (F) で表される基、一般式 (G) で表される基のいずれかを示す。



(F)



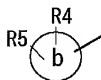
(G)

(式中、

- 10 Zは単結合、 $-\text{CH}(\text{Rb})-$ 、 $-\text{CH}(\text{Rb})-\text{CH}(\text{Rb}')-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ のいずれかを示し(ここで、Rb、Rb'は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアララルキル基、  
15  $-\text{QR10}$ のいずれかを示し(ここで、Qは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR11}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR11}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR11}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR11C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{R11S}(\text{O})_p-$ のいずれかを示し(ここで、pは0~2の整数を示し、R10およびR11は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環

基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、アシル基のいずれかを示し、また R 1 0 および R 1 1 は結合して環を形成してもよい)) ) ;

- 5 B は、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式 (D) で表される基のいずれかを示し ;



(D)

(式中、環 b はシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、R 4 および R 5 は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アン

- 10 モニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、 $-Q'R 2 0$  のいずれかを示し (ここで、 $Q'$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_{p'}-$ 、 $-S(O)_{p'}O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$
- 15  $R 2 1-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR 2 1-$ 、 $-S(O)_{p'}NH-$ 、 $-S(O)_{p'}NR 2 1-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR 2 1C(=O)-$ 、 $-NHS(O)_{p'}-$ 、 $-NR 2 1S(O)_{p'}-$  のいずれかを示し (ここで  $p'$  は 0 ~ 2 の整数を示し、 $R 2 0$  および  $R 2 1$  は
- 20 独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、アシル基のいずれか



を示し、また、R 2 0 および R 2 1 は結合して環を形成してもよい))；

R 3 は、水素原子または低級アルキル基のいずれかを示し；

式 (F) において、

Y は、 $-C(O)-$  または  $-SO_2-$  を示し；

- 5 R 1 a は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し；

n は、0 または 1 を示し；

R 6 および R 6' は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し；

式 (G) において、

- 10 R 1 c は、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し；

l は、0 または 1 を示し；

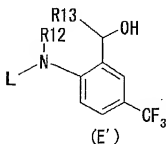
R 6 は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示す；

但し、R 1 2 と R 1 3 が一緒になって無置換のピペリジン環を形成し、L がエチル

- 15 ル基である場合を除く。)

2 5. B が一般式 (D) で表される基である、請求項 2 4 記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

- 20 2 6. 一般式 (E') で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有する医薬。

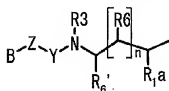


{式中、R 1 2 は水素原子または低級アルキル基を示し、R 1 3 は水素原子を示

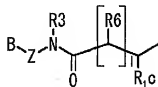
す（ここでR 1 2とR 1 3は隣り合う窒素原子および炭素原子と一緒にあって、ハロゲン基、低級アルキル基およびアルコキシカルボニル基から選ばれる1または2の置換基で置換されていてもよいピペリジン環を形成してもよい）；

Lは、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、

- 5 置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、一般式（F）で表される基、一般式（G）で表される基のいずれかを示す。



(F)



(G)

10

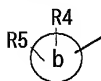
（式中、

Zは単結合、 $-\text{CH}(\text{Rb})-$ 、 $-\text{CH}(\text{Rb})-\text{CH}(\text{Rb}')-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ のいずれかを示し（ここで、Rb、Rb'は、独立して水素原子、ハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、

- 15 置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、 $-\text{QR10}$ のいずれかを示し（ここで、Qは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR11}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR11}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR11}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR11C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_p-$ 、 $-\text{R11S}(\text{O})_p-$ のいずれかを示し（ここで、pは0～2の整数を示し、R10およびR11は独立して、水素原子、置換基を有してもよいア

ルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、アシル基のいずれかを示し、またR 1 0およびR 1 1は結合して環を形成してもよい)) ) ;

Bは、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、一般式 (D) で表される基のいずれかを示し ;



(D)

- 10 (式中、環 b はシクロアルキル基、ヘテロ環基、アリール基のいずれかを示し、R 4 および R 5 は、独立して水素原子、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、アンモニウム基、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラールキル基、-Q'R 2 0 のいずれかを示し (ここで、Q' は -O-、-S(O)<sub>p'</sub>-、-S(O)<sub>p'</sub>O-、-NH-、-NR 2 1-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR 2 1-、-S(O)<sub>p'</sub>NH-、-S(O)<sub>p'</sub>NR 2 1-、-NHC(=O)-、-NR 2 1C(=O)-、-NHS(O)<sub>p'</sub>-、-NR 2 1S(O)<sub>p'</sub>- のいずれかを示し (ここで p' は 0 ~ 2 の整数を示し、R 2 0 および R 2 1 は独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいアリ-
- 15
- 20

ル基、置換基を有してもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、アシル基のいずれかを示し、また、R 2 0およびR 2 1は結合して環を形成してもよい))；

R 3は、水素原子または低級アルキル基のいずれかを示し；

5 式 (F) において、

Yは、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ を示し；

R 1 aは、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し；

nは、0または1を示し；

R 6およびR 6'は独立して、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、

10 アミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基のいずれかを示し；

式 (G) において、

R 1 cは、水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し；

lは、0または1を示し；

R 6は水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、アミノ基、アミノアル

15 キル基、アルコキシ基のいずれかを示す。)

2 7. Bが一般式 (D) で表される基である、請求項 2 6記載の医薬。

2 8. 請求項 1 ~ 2 5のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容し  
20 得る塩を有効成分として含有する医薬。

2 9. キニノゲナーゼ阻害剤である請求項 2 6 ~ 2 8のいずれか 1 項に記載の医薬。

25 3 0. キニノゲナーゼが組織型カリクレインである請求項 2 9記載の医薬。

3 1. キニノゲナーゼ阻害が有用な疾患の予防剤または治療剤である請求項 2 9

または 30 記載の医薬。

32. 消化管疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患、疼痛、浮腫性疾患および細胞増殖性疾患からなる群より選択される少なくとも 1 種の疾患の予防剤または治療剤である請求項 26、28、31 のいずれか 1 項に記載の医薬。

33. 炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膵炎、喘息、疼痛および浮腫性疾患からなる群より選択される少なくとも 1 種の疾患の予防剤または治療剤である請求項 26、28、31 のいずれか 1 項に記載の医薬。

34. 有効成分としての請求項 1 に記載される一般式 (A)、(B)、(C)、請求項 17 に記載される一般式 (H)、請求項 24 に記載される一般式 (E)、請求項 26 に記載される一般式 (E') のいずれかで表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩と医薬的に許容し得る担体とを含有する医薬組成物。

35. キニノゲナーゼ阻害が有用な疾患の予防用または治療用である請求項 34 記載の医薬組成物。

36. 消化管疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患、疼痛、浮腫性疾患および細胞増殖性疾患からなる群より選択される少なくとも 1 種の疾患の予防用または治療用である請求項 34 または 35 記載の医薬組成物。

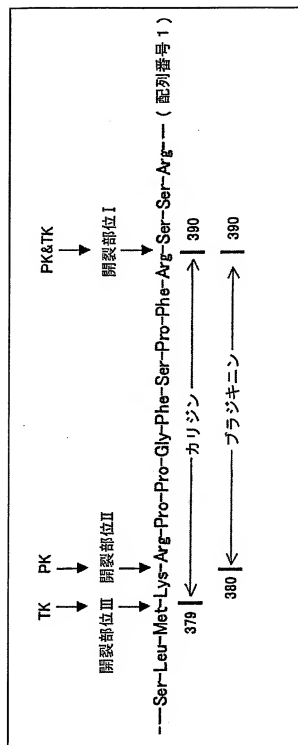
37. 炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膵炎、喘息、疼痛および浮腫性疾患からなる群より選択される少なくとも 1 種の疾患の予防用または治療用である請求項 34 または 35 記載の医薬組成物。

38. 組織型カリクレイン阻害剤を有効成分として含有する炎症性腸疾患の治療

剤。

39. 組織型カリクレイン阻害剤が請求項30記載の医薬である、請求項38記載の炎症性腸疾患の治療剤。

図 1







## SEQUENCE LISTING

<110> Ajinomoto Co., Inc.

<120> An aniline derivatives

<130> 09728

<150> JP 2004-107368

<151> 2004-03-31

<160> 5

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser	Leu	Met	Lys	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe	Arg	Ser	Ser	Arg
1				5				10					15		

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Lys Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg  
1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg  
1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Lys Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe  
1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe  
1 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006834

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C233/35, 233/62, 233/78, 235/34, 235/78, 237/06, 237/10,  
237/20, 237/34, 311/13, 311/18, 317/32, C07D207/08, 207/20, 209/18,  
211/34, 211/36, 213/81, 215/22, 217/02, 215/48, 233/64, 235/08,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C233/35, 233/62, 233/78, 235/34, 235/78, 237/06, 237/10,  
237/20, 237/34, 311/13, 311/18, 317/32, C07D207/08, 207/20, 209/18,  
211/36, 213/81, 215/22, 217/02, 215/48, 233/64, 235/08,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BR 9900694 A (Laboratorios Biosintetica Ltda, Universidade Federal de Sao Paulo UNIFESP), 17 October, 2000 (17.10.00), Full text (Family: none)	1-16, 28-39
A	JP 6-501461 A (Pepeerupe Famashutikaru Peputaido Risachi Patonashippu Komandiddoboragu), 17 February, 1994 (17.02.94), & WO 92/04371 A1 & EP 652893 A1	1-16, 28-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 June, 2005 (24.06.05)

Date of mailing of the international search report  
12 July, 2005 (12.07.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006834

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> 235/30, 239/42, 249/18, 257/04, 277/30, 277/64, 295/18, 317/50, 333/24, 333/60, 401/04, 401/12, 401/14, 403/12, C07D471/04, 473/00, 473/08, 487/04, A61K31/165, 31/18, 31/198, 31/381, 31/40, 31/404, 31/41, 31/4164, 31/4184, 31/4192, 31/4355, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/47, 31/4709, 31/495, 31/506, 31/52, A61P1/00, 1/18, 11/06, 29/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> 235/30, 239/42, 249/18, 257/04, 277/30, 277/64, 295/18, 317/50, 333/24, 333/60, 401/04, 401/12, 401/14, 403/12, C07D471/04, 473/00, 473/08, 487/04, A61K31/165, 31/18, 31/198, 31/381, 31/40, 31/404, 31/41, 31/4164, 31/4184, 31/4192, 31/4355, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/47, 31/4709, 31/495, 31/506, 31/52, A61P1/00, 1/18, 11/06, 29/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

partial structure which is useful as anti-inflammatory agent and so on", which is a technical feature common to all of claims 1-37, is also not a special technical feature.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006834

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It is publicly known to a person skilled in the art that a tissue kallikrein inhibitor is useful for inflammatory intestinal diseases and so on (see, e.g., JP 6-501461 A). Thus, "a tissue kallikrein inhibiting compound", which is a technical feature common to all of claims 1-39, is not a special technical feature.

Further, a compound having "N-1,4-phenylene-CF<sub>3</sub>" as partial structure which is useful as anti-inflammatory agent is also publicly known (see, e.g., JP 55-4397 A, WO 2004/024710 A1, WO 2003/0022809 A1, WO 2003/015784 A1, and JP 8-73404 A). Thus, "a compound having N-(1,4-phenylene or the like)-CF<sub>3</sub> as (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Parts of claims 1-16, 28-39 (compounds represented by the general formula (A) wherein Y is CO and Z is a group bonded through a carbon atom)

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C233/35, 233/62, 233/78, 235/34, 235/78, 237/06, 237/10, 237/20, 237/34, 311/13, 311/18, 317/32, C07D207/08, 207/20, 209/18, 211/34, 211/36, 213/81, 215/22, 217/02, 215/48, 233/64, 235/06, 235/30, 239/42, 249/18, 257/04, 277/30, 277/64, 295/18, 317/50, 333/24, 333/60, 401/04, 401/12, 401/14, 403/12 (最終頁に続く)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C233/35, 233/62, 233/78, 235/34, 235/78, 237/06, 237/10, 237/20, 237/34, 311/13, 311/18, 317/32, C07D207/08, 207/20, 209/18, 211/34, 211/36, 213/81, 215/22, 217/02, 215/48, 233/64, 235/06, 235/30, 239/42, 249/18, 257/04, 277/30, 277/64, 295/18, 317/50, 333/24, 333/60, 401/04, 401/12, 401/14, 403/12 (最終頁に続く)

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BR 9900694 A (Laboratorios Biosintetica Ltda, Universidade Federal de Sao Paulo UNIFESP) 2000. 10. 17 全文 (ファミリーなし)	1-16, 28-39
A	JP 6-501461 A (ペーペーエルペー・ファーマシューティカル・ペプタイド・リサーチ・パートナーシップ・コマンディッドボラダ) 1994. 02. 17 & WO 92/04371 A1 & EP 652893 A1	1-16, 28-39

「C」欄の続きにも文献が列挙されている。

「B」欄の特許ファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一特許ファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 06. 2005

国際調査報告の発送日

12. 7. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H 9165

(発明の属する分野の分類の続き)

C07D471/04, 473/00, 473/08, 487/04, A61K31/165, 31/18, 31/198, 31/381, 31/40, 31/404, 31/41, 31/416A, 31/4184, 31/4192, 31/4355, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/47, 31/4709, 31/495, 31/506, 31/52, A61P1/00, 1/18, 11/06, 29/00, 43/00

(調査を行った分野の続き)

C07D471/04, 473/00, 473/08, 487/04, A61K31/165, 31/18, 31/198, 31/381, 31/40, 31/404, 31/41, 31/416A, 31/4184, 31/4192, 31/4355, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/47, 31/4709, 31/495, 31/506, 31/52, A61P1/00, 1/18, 11/06, 29/00, 43/00



## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

組織型カリクレイン阻害剤を炎症性腸疾患等に使用することは当業者に公知である (例えば、JP 6-501461 A)。とすると、請求の範囲1-39全体に共通する技術的特徴「組織型カリクレイン阻害化合物」を特別な技術的特徴ということはできない。

また、部分構造「N-1, 4-フェニレン-CF<sub>3</sub>」を有し抗炎症剤等として使用するための化合物も公知である (JP 55-4397 A, WO 2004/024710 A1, WO 2003/0022809 A1, WO 2003/015784 A1, JP 8-73404 A)。してみれば、請求の範囲1-37全体に共通する技術的特徴「部分構造< N-1, 4-フェニレン等-CF<sub>3</sub>>を有し抗炎症剤等として使用する化合物」も特別な技術的特徴とはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-16, 28-39の一部 (YがCOであり、Zが炭素原子を通じて結合する基である一般式 (A) で表される化合物)

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。